

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

*На правах рукописи*

**АНТОНОВА КСЕНИЯ ВАЛЕНТИНОВНА**

**ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ САХАРНОМ  
ДИАБЕТЕ 2 ТИПА:  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ**

14.01.11 – Нервные болезни

14.01.02 – Эндокринология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН, М.М. Танашян;

доктор медицинских наук, профессор  
Т.И. Романцова

Москва – 2020

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	6
ГЛАВА 1. Обзор литературы .....	20
1.1. Нарушения мозгового кровообращения. Общие сведения. Эпидемиология.....	20
1.2. Факторы риска нарушений мозгового кровообращения .....	21
1.3. Подтипы острых ишемических нарушений мозгового кровообращения.. .....	23
1.4. Эпидемиология и факторы риска острых нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа.....	26
1.5. Влияние сахароснижающей терапии на риск развития нарушений мозгового кровообращения .....	28
1.6. Влияние сахарного диабета на течение острых нарушений мозгового кровообращения .....	31
1.7. Изменения системы гемостаза при ишемических нарушениях мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом .....	32
1.8. Хронические цереброваскулярные заболевания и сахарный диабет 2 типа .....	36
1.9. Патофизиология ишемических цереброваскулярных заболеваний при сахарном диабете.....	40
1.10. Когнитивные нарушения при сахарном диабете .....	48
1.11. Хирургическая профилактика нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом .....	53
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования .....	55
2.1. Дизайн исследования .....	55
2.2. Характеристика обследованных пациентов и объем проведенного обследования .....	56
2.3. Клинические и лабораторные методы исследования .....	63

2.3.1. Клинические исследования .....	63
2.3.2. Лабораторные исследования .....	67
2.3.3. Инструментальные методы исследования .....	71
2.4. Описание медицинского вмешательства.....	73
2.5. Статистическая обработка данных.....	74
<b>ГЛАВА 3. Результаты исследования. Ишемические нарушения мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа.....</b>	<b>76</b>
3.1. Клинические характеристики пациентов с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями.....	76
3.2. Клиническое течение ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2 типа.....	80
3.3. Состояние брахиоцефальных артерий у пациентов с ишемическими инсультами и сахарным диабетом 2 типа.....	87
3.4. Метаболические параметры у больных с цереброваскулярной патологией.....	89
3.5. Влияние сахарного диабета 2 типа на состояние гемореологии и системы гемостаза у больных с цереброваскулярными заболеваниями.....	99
3.5.1. Оценка параметров гемореологии и системы гемостаза у больных с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа.....	99
3.5.2. Изменения параметров гемостаза в течение острого периода ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2 типа.....	103
3.5.3. Взаимосвязь изменений параметров гемореологии и системы гемостаза с показателями углеводного обмена у больных с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа.....	105
3.5.4. Взаимосвязь изменений параметров гемореологии и системы гемостаза с показателями углеводного обмена у больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа .....	107
3.6. Особенности течения ишемических инсультов у больных сахарным диабетом 2 типа. Значение гликемических и негликемических параметров	110

3.6.1. Влияние показателей углеводного обмена на течение ишемических инсультов у больных сахарным диабетом 2 типа.....	110
3.6.2. Гипогликемические эпизоды у больных с нарушениями мозгового кровообращения и сахарным диабетом 2 типа .....	114
3.6.3. Впервые выявленный сахарный диабет 2 типа у больных с ишемическим инсультом .....	115
3.7. Прогноз ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2 типа .....	117
3.8. Тромболитическая терапия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.....	121
3.9. Алгоритм выявления и дифференциальной диагностики нарушений углеводного обмена с возможностью определения менее благоприятного прогноза инсульта у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения.....	122
ГЛАВА 4. Хронические цереброваскулярные заболевания у больных сахарным диабетом 2 типа.....	126
4.1. Клинико-метаболическая характеристика больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями.....	126
4.2. Нейрокогнитивные нарушения у больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа .....	128
4.3. Атеросклероз брахиоцефальных артерий у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа .....	131
4.4. Параметры углеводного обмена и гипогликемические состояния у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническими ишемическими цереброваскулярными заболеваниями.....	137
4.5. Глюкозолипотоксичность как предиктор атеросклеротического поражения внутренней сонной артерии .....	141
ГЛАВА 5. Симптомная и асимптомная ишемия головного мозга у больных сахарным диабетом 2 типа после каротидной реваскуляризации.....	147
Клиническое описание пациентов с ишемическими ЦВЗ и СД2.....	157

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	165
6.1. Факторы риска ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2 типа .....	166
6.2. Влияние сахарного диабета 2 типа на клинические особенности, динамику течения и функциональный исход ишемического инсульта .....	168
6.3. Состояние брахиоцефальных артерий у пациентов с ишемическими инсультами и сахарным диабетом 2 типа .....	173
6.4. Состояние гемореологии и гемостаза у больных цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа .....	174
6.5. Параметры метаболизма у больных с цереброваскулярными заболеваниями .....	177
6.6. Влияние параметров углеводного обмена на течение ишемического инсульта .....	184
6.7. Хронические цереброваскулярные заболевания у больных сахарным диабетом 2 типа .....	188
6.7.1. Гипогликемические состояния у больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями .....	192
6.7.2. Атеросклероз у больных цереброваскулярными заболеваниями .....	193
6.8. Симптомная и асимптомная ишемия головного мозга и параметры углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа после каротидной реваскуляризации .....	197
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	201
ВЫВОДЫ .....	204
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	204
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	207
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	210
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	259

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Нарушения мозгового кровообращения (НМК) являются важнейшей медико-социальной проблемой, занимая лидирующие позиции по заболеваемости и смертности населения [180, 62]. НМК характеризуются высокой летальностью, находясь на втором месте среди причин смерти в мире, и являются частой причиной стойкой утраты трудоспособности и социальной дезадаптации пациентов [253]. В острый период инсульта летальность составляет 35%, за первый год после возникновения заболевания погибает 50% пациентов [27]. У 17% больных в последующие 5 лет возможно развитие повторного инсульта [113]. Почти 22% пациентов, переживших инсульт, не способны передвигаться без помощи, 26% ограничены в повседневном функционировании [344]. При этом до 90% инсультов являются потенциально предотвратимыми за счет своевременных эффективных интервенций [166].

К важнейшим факторам риска инсульта относится сахарный диабет (СД) [340]. В настоящее время СД представляет собой глобальную медико-социальную угрозу, темпы роста распространенности которой приобрели масштаб мировой эпидемии [1, 99]. По оценкам Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) на планете проживает 463 млн. человек, страдающих СД, 63% из них – трудоспособного возраста. При этом не менее половины случаев СД не диагностированы [104, 17].

По оценкам IDF, общее количество больных СД в России в 2019 г составило 8,3 (6,3–10,4) млн., согласно данным Регистра сахарного диабета по состоянию на окончание 2018 г. это число составило 4 584 575 человек (3,1% населения РФ), из них подавляющее большинство (92%) – пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) (4 238 503 человек). Реальная численность больных СД в Российской Федерации составляет не менее 9 млн. человек (около 6% населения) [1]. Средний

возраст пациентов на момент диагностики СД2 в России составляет 57,6–57,8 года.

В условиях глобальной эпидемии СД проблема острого инсульта и хронических ЦВЗ у таких пациентов приобретает всё большее медико-социальное звучание. Наличие СД увеличивает риск инсульта во всех возрастных категориях, но в наибольшей степени у трудоспособного населения младше 65 лет, независимо от расы. Относительный риск инсульта при этом увеличивается до 1,8 – 3,8 раз [39, 214].

Суммарно пациенты с ишемическим инсультом (ИИ) и СД моложе, чаще имеют в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ), страдают артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией, чем больные без СД [114].

Предпринимаемые медицинским сообществом меры по коррекции факторов риска сосудистых заболеваний за последние десятилетия направлены на существенное снижение частоты ИИ. Однако наряду со значимыми успехами в нормализации систолического артериального давления (АД) и уменьшении распространенности курения, прогрессирующее увеличение заболеваемости СД сыграло негативную роль в этой положительной тенденции. Распространенность больных СД среди пациентов с инсультом увеличилась в два раза за период с 1995 по 2012 гг. и имеет тенденцию к дальнейшему увеличению [337].

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) наряду с ишемической болезнью сердца (ИБС) относятся к основным причинам повышенной заболеваемости и смертности людей, страдающих СД [97]. В отличие от общей популяции, где ИМ чаще является причиной смерти, чем инсульт, у больных СД2 второе место в структуре причин смерти занимают НМК и составляют 12,17%, тогда как ИМ составляет 4,37% среди причин смерти и занимает седьмое место. Следует отметить, что в России острые НМК (ОНМК) являются второй по частоте, после хронической сердечной недостаточности (ХСН), причиной смерти среди больных СД2 [18].

Распространенность и заболеваемость ЦВЗ в России также выше этих показателей для ИМ у больных СД как 1-го, так и 2-го типа. При СД2

заболеваемость ЦВЗ в 2016 г составила 25,9 случаев, ИМ – 14,7 случаев на 10 000 взрослых пациентов, а распространенность, соответственно, 428,8 и 354,3 случаев на 10 000 взрослых пациентов с СД. При этом отмечено уменьшение новых случаев ЦВЗ при СД2 с 29,4 до 25,9 случаев с 2013 г. по 2016 г. на 10 000 взрослых пациентов. Аналогичные тенденции снижения заболеваемости отмечены для ИМ, однако при меньшей частоте новых случаев ИМ по сравнению с ЦВЗ снижение заболеваемости ИМ было большим: с 19,2 до 14,7 (на 4,5) на 10 000 взрослых пациентов [30].

Хорошо известно, что больные СД имеют более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, чем лица без СД [131, 145, 209, 210, 308,]. По данным метаанализа 102 проспективных исследований наличие СД увеличивает риск сосудистых событий вдвое. Отношение рисков с поправкой на возраст, пол, статус курения, индекс массы тела (ИМТ) и систолическое артериальное давление (АД) (основные ковариаты) составляло 2,00 для ИБС. Похожие результаты получены для ИИ, неклассифицированного инсульта и смертей, связанных с другими сосудистыми заболеваниями. Так, риск ИИ увеличивается в 2,27 раза, отношение рисков для геморрагического инсульта несколько ниже. В наибольшей степени риск инсульта при наличии СД увеличивается у женщин и лиц в возрасте от 40 до 59 лет [162].

По данным Rawshani A. и соавт. (2018 г.) даже при контроле всех факторов риск инсульта у больных СД увеличивается на 22% в возрасте моложе 55 лет. При наличии других факторов риска вероятность возникновения инсульта у лиц с СД2 в возрасте 55-65 лет увеличивается в 2,79 раз, у лиц моложе 55 лет – в 6,23 раза. Наиболее значимыми предикторами инсульта являются повышенный уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) и систолического АД, большая длительность СД, физическая активность и фибрилляция предсердий (ФП) [281].

Результатом реализации больших рисков инсульта в условиях эпидемического роста заболеваемости СД стала все большая распространенность таких больных среди пациентов с инсультом, которая возрастает с течением времени. По более ранним данным (от 2010 г.), лица с СД составляли 10-20%

больных НМК [111]. Согласно современным публикациям (от 2019 г), больные СД могут составлять до 50% и даже более от числа больных с острыми НМК, при этом у них может регистрироваться большая частота неблагоприятных клинических исходов по сравнению с лицами без СД [92].

Наличие СД и гипергликемия негативно влияют на патофизиологию острого инсульта. Показана ассоциация между СД и ранним неврологическим ухудшением [215], большим числом коморбидных состояний [207], инвалидизацией и увеличением летальности инсульта [243], что было показано как в исследованиях типа «случай-контроль» [109], так и в когортных исследованиях [349].

Современные исследования показывают, что риск сердечно-сосудистых событий у людей с СД сохраняется, а риск летальных исходов увеличивается [280].

В России за 1 год регистрируется порядка 600 тыс. новых случаев ЦВЗ, не отнесённых к острым НМК («другие цереброваскулярные болезни»). Так, в 2017 г это число составило 589 722 человек [55]. Достижения современной сосудистой неврологии не только увеличивают выживаемость при инсульте, но и могут способствовать росту в популяции доли больных, перенесших НМК. Кроме того, к большей распространённости ЦВЗ может приводить увеличение продолжительности жизни на фоне улучшения качества жизни в целом.

Подостро нарастающие хронические ЦВЗ, обусловленные снижением необходимой перфузии головного мозга в силу различных причин, могут сопровождаться прогрессирующими изменениями, такими как расстройства походки и функции тазовых органов, эмоциональные нарушения и снижение когнитивных функций [29]. В настоящее время накоплено все больше данных, подтверждающих, что наличие СД ассоциировано с риском развития когнитивных нарушений (КН) и деменции [304].

Распространённость КН и деменции независимо от наличия ЦВЗ может достигать 13,1% среди пациентов с СД старше 65 лет и 24,2% у больных в возрасте от 75 лет. Доля лиц, получающих инсулинотерапию выше среди больных

с когнитивными нарушениями и деменцией, что ассоциировано с большим риском гипогликемии.

Показано, что даже преходящая гипергликемия индуцирует долгосрочные эпигенетические изменения, персистирующую гиперпродукцию активных форм кислорода митохондриями и снижение активности антиоксидантных ферментов, приводя к эндотелиальной дисфункции, апоптозу, повышению уровня молекул межклеточной адгезии и хроническому воспалению в сосудистой стенке, которые способствуют развитию атеросклероза – основного сосудистого процесса, лежащего в основе ЦВЗ [264].

Высокие показатели смертности вследствие НМК, в том числе у больных СД, ставят вопрос о необходимости поиска активных мер диагностики, лечения и профилактики инсультов у этой категории пациентов. Особенности состояния углеводного обмена у больных СД2 и ЦВЗ, их связь с патогенетическими подтипами, тяжестью и прогнозом инсульта, системой гемостаза и состоянием сосудистой стенки брахиоцефальных артерий у пациентов с ишемическими НМК остаются на сегодняшний день недостаточно выясненными.

### **Степень разработанности темы исследования**

В литературе имеются данные о повышенном риске развития инсультов у больных СД [94]. Есть сообщения о том, что менее благоприятный вариант течения ИИ может быть ассоциирован с наличием СД, при этом специфические механизмы, благодаря которым СД способствует ухудшению течения НМК, являются недостаточно изученными. В клинической практике способность прогнозировать клиническое ухудшение позволила бы обеспечить своевременное вмешательство, в связи с чем дальнейшее понимание механизмов, специфичных для СД, способствовало бы идентификации таких пациентов среди всей больной ИИ на фоне СД2.

Глобально показано, что повышение гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), может указывать на увеличение риска сердечно-сосудистых событий [123, 270]. В

современной литературе при оценке риска сосудистых событий у больных СД чаще всего учитываются все острые цереброваскулярные заболевания, включающие одновременно и геморрагический инсульт, и транзиторную ишемическую атаку и ИИ [30], или фатальный и нефатальный инсульт [281]. В ряде работ выделяется ишемический тип инсульта. При этом в таких исследованиях, выполненных с позиции диабетологии, обычно не учитывается разнообразие патогенетических подтипов инсульта. Констатируется преимущественно эффект наличия СД и тех или иных мер по коррекции факторов риска на заболеваемость ИИ [288].

В ряде исследований проведена оценка связи СД с различными характеристиками инсульта. В Лозаннском регистре инсульта у пациентов с СД относительная распространенность субкортикального инфаркта была выше, а относительная распространенность интрацеребрального кровоизлияния ниже [210]. В исследовании Tuttolomondo A. и соавт. (2008 г.) наблюдались значительные различия с более высокой частотой лакунарного инфаркта [330].

Намного реже оценивается восстановление больных СД после ИИ, при этом учитывается обычно факт наличия СД [105], уровень гликемии [368], который влияет на прогноз, в том числе на госпитальную летальность [372]. Наличие гипергликемии в остром периоде инсульта ассоциировано с менее благоприятным исходом инсульта.

Эффект качества гликемического контроля, результаты накопления продуктов гликирования хорошо изучены с точки зрения рисков инсульта. При этом недостаточно данных о влиянии хронической гипергликемии до развития сосудистой мозговой катастрофы на течение ИИ и его прогноз у больных СД2.

Изучение НМК у больных СД требует учета этиологического разнообразия ишемического инсульта, что позволило бы определить, как причины неудач от интенсификации сахароснижающей терапии в предотвращении сосудистых мозговых катастроф, так и обозначить категории пациентов наибольшего риска. Кроме того, не освещен вопрос первичной диагностики СД у больных ИИ и не определена прогностическая роль такого впервые выявленного заболевания.

При большом количестве исследований, посвященных инсультам при СД, хронические формы цереброваскулярной патологии изучены в существенно меньшей степени. В основном это отражается в констатации роли СД в повышении риска развития и прогрессирования атеросклероза (АС), АГ, церебральной микроангиопатии и когнитивных нарушений.

Не определена взаимосвязь клинических изменений, тяжести атеросклеротического поражения сонных артерий и изменений гемореологии и гемостаза с длительностью и выраженностью метаболических нарушений, включающих образование конечных продуктов гликирования и оценку эффекта глюкозолипотоксичности у больных СД2 при острых и хронических сосудистых заболеваниях головного мозга.

При достаточно широкой распространенности хирургического лечения стенозов внутренней сонной артерии (ВСА), проводимых с целью первичной и вторичной профилактики инсульта, недостаточно изучены частота развития и факторы риска возникновения асимптомных очагов ишемии, которые могут представлять собой потенциальный риск развития в последующем НМК и когнитивных нарушений. Взаимосвязь СД и развития очагового повреждения головного мозга при проведении каротидной эндартерэктомии и эндоваскулярного вмешательства не определена.

### **Цель исследования**

Изучить особенности цереброваскулярных заболеваний у больных с сахарным диабетом 2 типа.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать влияние СД2 на клинические проявления острых и хронических НМК и определить факторы, влияющие на их прогноз при сочетанной патологии. Определить ведущие патогенетические механизмы развития НМК при СД2.

2. Оценить влияние длительности СД2 и состояния углеводного обмена (глюкозы, HbA1c, конечных продуктов гликирования) на структуру острых и хронических ЦВЗ.

3. Проанализировать взаимосвязь выраженности атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий с метаболическими нарушениями при острых и хронических НМК у больных СД2.

4. Изучить взаимосвязь изменений параметров гемостаза с показателями углеводного обмена при острых и хронических ЦВЗ у больных СД2.

5. Выявить особенности состояния вещества головного мозга при проведении ангиореконструктивных вмешательств на сонных артериях у больных СД2.

6. Разработать алгоритм оценки течения ЦВЗ при СД2 с использованием метаболических параметров.

### **Научная новизна**

Научная новизна диссертационного исследования заключается в комплексном исследовании факторов, способствующих развитию и прогрессированию цереброваскулярной патологии при СД2.

1. Впервые в практике отечественного здравоохранения проведен комплексный анализ развития острых и хронических ЦВЗ у больных СД2, в том числе с рассмотрением профилактики НМК при проведении ангиореконструктивных вмешательств на ВСА.

2. Определены ведущие патогенетические механизмы развития ишемических НМК у больных с СД2, установлена роль параметров углеводного обмена в развитии не только структурных изменений брахиоцефальных артерий, но и формировании условий для развития протромботических изменений и реализации сосудистой мозговой катастрофы.

3. Показана возможность оценки течения инсульта у больных СД2 и восстановления утраченных неврологических функций в зависимости не только от наличия, но и выраженности и длительности нарушений углеводного обмена.

Установлена прогностическая роль СД2, впервые диагностированного одновременно с развитием острого НМК.

4. Впервые у пациентов российской популяции с ЦВЗ показана значимость индекса триглицериды-глюкоза как маркера атеросклеротического поражения сонных артерий.

5. Впервые у больных с острыми и хроническими формами ЦВЗ в формировании изменений системы гемостаза показана роль не только гликемии, как показателя краткосрочной оценки качества гликемического контроля, но и параметров более долговременной оценки изменений углеводного обмена – таких как HbA<sub>1c</sub> и конечные продукты гликирования (КПГ).

6. Определено прогностическое значение уровня HbA<sub>1c</sub> как фактора риска поражения вещества головного мозга у больных с ЦВЗ при проведении ангиореконструктивных вмешательств на сонных артериях.

7. Оптимизирован подход к ведению пациентов с ЦВЗ с целью своевременной диагностики СД, обеспечения адекватного гликемического контроля и прогнозирования нарастания церебральной дисфункции.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В работе показано, что даже непродолжительный анамнез СД2 (менее 5-ти лет) способствует атеросклеротическому поражению сонных артерий и развитию ЦВЗ. Установлено, что ведущую роль в реализации ИИ у больных СД2 играет атеротромбоз. У лиц с хроническими ЦВЗ степень и распространенность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий возрастают по мере увеличения длительности заболевания СД2. Определено, что впервые выявленный СД2 составляет более трети случаев СД2 среди больных с ИИ. Обнаружена высокая частота первичной диагностики диабета среди больных СД2 с хроническими ЦВЗ – около 20%.

Показано, что недостаточный гликемический контроль до развития ИИ у больных с СД2 определяет худший прогноз функционального статуса.

Определены факторы риска неблагоприятного прогноза ИИ: атеротромботический подтип, исходный уровень неврологического дефицита по шкале NIHSS  $\geq 7$  баллов, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), а также значения HbA1c  $\geq 7\%$  и глюкозы  $\geq 7$  ммоль/л.

Обнаружено, что у больных ЦВЗ с сопутствующим СД2 изменения параметров гемореологии и системы гемостаза связаны с уровнем не только глюкозы плазмы, но и HbA1c и КПГ.

Продемонстрирована возможность прогнозирования повреждения вещества головного мозга при проведении профилактических ангиореконструктивных вмешательств в зависимости от уровня HbA1c.

Разработан и интегрирован в клиническую деятельность алгоритм выявления СД и оценки качества гликемического контроля у больных НМК, который не только позволяет проводить дифференциальную диагностику нарушений углеводного обмена в остром периоде инсульта, но и прогнозировать риск клинического ухудшения.

Впервые проведена оценка эффекта глюкозолипотоксичности при острых и хронических ЦВЗ и показана ассоциация индекса триглицериды-глюкоза с наличием и выраженностью атеросклеротического поражения ВСА.

Результаты данной работы будут способствовать дальнейшим исследованиям в этом направлении для разработки методов снижения риска развития и прогрессирования ЦВЗ у больных СД2.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа является научным исследованием в сфере сохранения здоровья населения и улучшения качества жизни человека, выполненным на базе ФГБНУ Научный центр неврологии.

Гипотеза исследования: разнообразие клинико-метаболических изменений у больных СД2 может оказывать влияние на развитие и течение цереброваскулярной патологии.

В соответствии с поставленными задачами, в различных когортах пациентов с использованием системного подхода осуществлены исследования, определяющие значение для цереброваскулярной патологии гликемических и негликемических факторов у больных сахарным диабетом 2 типа.

Объектом исследования явились пациенты с острыми и хроническими ишемическими ЦВЗ, больные, перенесшие ангиореконструктивные операции, а также здоровые лица контрольной группы. Клинические методы обследования испытуемых включали антропометрическое исследование, оценку неврологического статуса, тестирование по ряду шкал. Из лабораторно-инструментальных методов в работе были использованы: биохимические исследования, в том числе с вычислением суррогатных индексов, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) и магнитно-резонансная томография. Подробнее методология и методы представлены в главе 2.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. В структуре патогенетических подтипов ишемических ЦВЗ при наличии сопутствующего СД2 превалируют инсульты атеротромботического генеза.

2. Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, выраженность и распространенность которого ассоциирована с длительностью заболевания СД2, может приводить к ранней реализации ишемических НМК даже при недавно диагностированном СД2.

3. Сахарный диабет 2 типа, в том числе качество предшествовавшего гликемического контроля, оказывает влияние на клиническое течение цереброваскулярной патологии. Впервые выявленный сахарный диабет 2 типа нередко сопровождает развитие острых и хронических ЦВЗ.

4. Наличие СД2 у больных с острыми и хроническими формами ЦВЗ способствует протромботическим изменениям, которые коррелируют с накоплением конечных продуктов гликирования.

5. Состояние углеводного обмена перед ангиореконструкцией атеросклеротического стеноза сонных артерий влияет на риск развития острых периоперационных очагов ишемии мозга у больных СД2.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность научных положений, практических выводов и рекомендаций в работе обеспечены всесторонним подходом к изучению проблемы исследования, достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных лабораторных, нейровизуализационных и клинических методов исследования, применением адекватных, в соответствии с поставленными задачами, методов статистического анализа.

Результаты исследования согласуются с опубликованными результатами по теме исследования, а также содержат новые данные.

### **Апробация результатов исследования**

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании сотрудников заседания сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го, неврологических отделений, отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения лучевой диагностики, лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой, лаборатории ультразвуковых исследований, лаборатории клинической нейрофизиологии, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (Протокол № 3 от 19.05.2020 г.).

Основные результаты работы доложены на Всероссийских и международных конференциях и конгрессах:

III Национальный конгресс "Неотложные состояния в неврологии" (Москва, Россия, 2015); 25th European Stroke Conference (ESC) (Вена, Италия, 2016); II Российский конгресс лабораторной медицины (Москва, Россия, 2016); Nexus Medicus: Проблемы фундаментальной и клинической неврологии в общеврачебной практике (Ульяновск, Россия, 2016); 3-й Всемирный Конгресс «Controversies in Thrombosis and Hemostasis (CiTH)» совместно с 8-й Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии, (Москва, Россия, 2016); III Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием "Инновационные технологии в эндокринологии", (Москва, Россия, 2017); European Stroke Conference. 26th Conference (Берлин, Германия, 2017); 27 th European Stroke Conference, (Афины, Греция, 2018); Объединенный Международный Конгресс «Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018» и IX Всероссийской Конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии COITH'18 (Санкт-Петербург, Россия, 2018); 7th World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy) (Сорренто, Италия, 2019); VIII (XXVI) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, Россия, 2019).

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу клинических отделений и научно-консультативного отделения НЦН. Полученные в диссертационном исследовании результаты внедрены в учебный процесс, используются при проведении лекций и практических занятий в курсе подготовки клинических ординаторов ФГБНУ НЦН.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 278 листах машинописного текста и состоит из введения, главы обзора литературы, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический список содержит 81 работу отечественных и 294

работ зарубежных авторов. Приведен список собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертации. Работа иллюстрирована 45 таблицами и 39 рисунками.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 41 печатная работа, из них 13 статей в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Получен 1 патент на изобретение.

### **Личный вклад автора**

Автором выполнена оценка состояния научной проблемы с использованием литературных данных, сформулированы цель и задачи диссертационного исследования. Автором лично осуществлялось клиническое ведение всех пациентов с СД2.

Автором выполнены сбор и фиксация материала путем обработки сведений всех историй болезни, ведение базы данных, анализ и статистическая обработка, систематизация полученных результатов. На основании литературных источников автором интерпретированы полученные результаты исследования, сформулированы научные выводы, положения, практические рекомендации и алгоритмы ведения пациентов СД2 с ЦВЗ. Полученные в ходе работы результаты были изложены в печатных научных изданиях и устных докладах.

## ГЛАВА 1. Обзор литературы

### 1.1. Нарушения мозгового кровообращения. Общие сведения.

#### Эпидемиология.

Инсульт является второй из основных причин смерти (11,8% всех смертей [95% ДИ, 10,9–13,0%]) во всем мире после ИБС (14,8% [95% ДИ, 13,4–15,8]). Наблюдения свидетельствуют о значительном увеличении бремени инсульта в мире за последние два с половиной десятилетия. Самые высокие уровни показателя DALY и смертности от инсульта наблюдаются в России и странах Восточной Европы. «Disability-adjusted life year» (годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности – показатель, оценивающий суммарное «бремя болезни»), рассчитывается как сумма потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности в популяции и потерянных лет жизни в связи с инвалидностью [169].

Доля пациентов, умерших от острых НМК (ОНМК), в структуре общей смертности населения России с 2010 по 2016 г. составляет 15,9%. С 2008 г. в России реализуется комплекс мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с ОНМК. Высокая социальная значимость сосудистых кардиальных и церебральных катастроф определила необходимость создания единой национальной программы по борьбе с острыми сосудистыми заболеваниями головного мозга и сердца. Результаты исследования эпидемиологического мониторинга «Регистр инсульта» явились базой для определения стратегии на общероссийском уровне по борьбе с болезнями системы кровообращения, входящим в перечень, утвержденный постановлением Правительства РФ от 01.12.2004. Реализация мер по профилактике, диагностике и лечению позволила добиться снижения смертности от цереброваскулярных заболеваний за десятилетний период более чем на 40% [53].

За год в нашей стране по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ) регистрируется всего 1112384 новых случаев

цереброваскулярных заболеваний, заболеваемость составляет 947,8 на 100 000 взрослого населения, из них инфаркт мозга зарегистрирован у 325654 человек. Заболеваемость ишемическим инсультом в 2017 г составила 277,8 на 100 000 взрослого населения, при этом отмечено ее увеличение по сравнению с 2016 г, когда этот показатель составлял 266,9 на 100 000 взрослого населения [55].

В 2018 г по данным Федеральной службы государственной статистики в России по причине ЦВЗ умерли 263 тыс. человек. При этом было зарегистрировано снижение смертности по сравнению с 2017 г с 180,5 до 173,7 на 100000 населения в 2018 г. [72]. Высокие показатели заболеваемости, инвалидизации и смертности определяют экономический и социальный ущерб от ЦВЗ, а достигнутые успехи по уменьшению смертности при возрастающих показателях заболеваемости определяют приоритетную важность как первичной профилактики ОНМК, так и обеспечения функциональной независимости лиц, перенесших инсульт.

## **1.2. Факторы риска нарушений мозгового кровообращения**

Факторы риска инсульта подразделяют на немодифицируемые и модифицируемые. К первым относятся возраст (старше 55 лет риск развития инсульта удваивается каждые 10 лет), пол, наследственную предрасположенность, расу (для негроидной расы риск инсульта выше более чем в 2 раза по сравнению с белой расой). К модифицируемым факторам относят АГ, ИБС, избыточную массу тела/ожирение, СД, дислипидемию и атеросклероз, фибрилляцию предсердий, хроническую сердечную недостаточность (ХСН), прием пероральных контрацептивов, алкоголь, курение и др.

Факторы риска определяют более 90% всех инсультов [259, 168]. Но, в отличие от инфаркта миокарда (ИМ), который почти всегда возникает из-за атеросклеротических заболеваний крупных сосудов – коронарных артерий, выявление факторов риска развития инсульта осложняется тем фактом, что инсульты многообразны и имеют различные механизмы развития.

На базовом уровне гетерогенность острых НМК представлена

геморрагическими и ишемическими инсультами. Большинство ( $\approx 80\%$ ) инсультов являются ишемическими, хотя относительное бремя геморрагического и ишемического инсульта варьируется среди разных групп населения.

Ишемические инсульты, в свою очередь, согласно классификации TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), подразделяются на: атеротромботические, кардиоэмболические, лакунарные, другие специфические причины (расслоения, васкулит, специфические генетические расстройства и др.) и инсульты неизвестной этиологии [85].

Хорошо известно, что длительная АГ является лидирующим фактором сосудистых заболеваний и ОНМК, как ишемических, так и геморрагических [114]. Следует отметить, что АГ – более значимый фактор риска для развития инсульта, чем для инфаркта миокарда [163].

Гиперлипидемия является фактором риска развития инсультов вследствие провоцирования прогрессирования атеросклероза экстракраниальных и интракраниальных артерий [327], также и риска коронарного атеросклероза. Фибрилляция предсердий увеличивает риск кардиогенного эмболического инсульта.

Существуют доказательства того, что высокая доля геморрагического инсульта по сравнению с ИИ может быть обнаружена в развивающихся странах. По мере того, как в этих странах улучшается распознавание и лечение АГ, а также в связи с вестернизацией характера питания, снижается доля геморрагических инсультов и увеличивается доля ишемических инсультов и сердечно-сосудистых заболеваний в целом. Эта ситуация описывается как модель эпидемиологического перехода от гипертонического геморрагического инсульта к ишемическим инсультам [367].

Для снижения бремени инсульта среди населения требуется выявление модифицируемых факторов риска и эффективных усилий по его снижению. Существует множество факторов риска развития инсульта, в том числе краткосрочные риски или триггеры (например, инфекционные события, сепсис и стресс), среднесрочные факторы риска (например, АГ и гиперлипидемия) и

долгосрочные факторы риска развития инсульта (например, пол и раса) [116]. Следует отметить, что краткосрочные факторы риска или триггеры инсульта изучены недостаточно.

Оценка риска инсульта на основе конкретной комбинации факторов риска является важным компонентом медицинской помощи. Сами пациенты предпочитают знать свой риск инсульта [275]. Профиль риска инсульта Фрэммингемского исследования, постоянно обновляемый, хорошо известный и широко используемый показатель, объединяет предикторы инсульта, такие как возраст, систолическое артериальное давление, наличие гипотензивной терапии, СД, курение, гипертрофия левого желудочка, наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, заболевания периферических артерий, застойная сердечная недостаточность), и могут использоваться для оценки 10-летнего риска инсульта, стратифицированного по полу [356]. Разработанное приложение для мобильных телефонов для нашей страны «Рискометр инсульта» может использоваться для информирования о риске инсульта значительной части населения, а также внести свой вклад в снижение потерь от него, равно как и от других неинфекционных заболеваний по всему миру [71].

### **1.3. Подтипы острых ишемических нарушений мозгового кровообращения**

Наиболее важным достижением сосудистой неврологии явилась концепция гетерогенности ишемических нарушений мозгового кровообращения [12]. На представлении о неоднородности этиологических причин и патогенетических механизмов развития острого ишемического повреждения мозга базируется целенаправленное, обоснованное лечение и профилактические мероприятия, направленные на предупреждение инсультов, в том числе повторных.

Этиология инсульта оказывает существенное влияние на прогноз и риск повторного НМК [86,107]. Раннее определение этиологического подтипа инсульта может повлиять на конкретные решения по лечению и позволяет на раннем этапе

начать эффективную вторичную профилактику [132]. Многообразие тромбоокклюзирующих процессов с поражением БЦА определяет полиморфизм поражения структур головного мозга и клинических проявлений.

Согласно классификации Научного центра неврологии, у лиц с верифицированными подтипами атеротромботический инсульт (АТИ) вследствие атеросклероза экстракраниальных и интракраниальных артерий отмечается у 34% пациентов. Атеротромботический инсульт развивается вследствие атеросклероза экстракраниальных и интракраниальных артерий. Развитие инфаркта определяется увеличением размеров атеросклеротической бляшки: нарушением целостности поверхности, кровоизлиянием в толщу бляшки, приводящих к наслоению тромботических масс, что вызывает обтурацию сосуда или его критический стеноз. Как правило, в результате тромбоемболии развивается окклюзия интракраниальной артерии. Эмболом служит как тромб, возникший на поверхности атеросклеротической бляшки, так и собственно фрагменты бляшки (артерио-артериальная эмболия). Так, тромбоз экстра – или интракраниальных артерий определяет 21% ИИ, а в 13% случаев инсульт развивается за счет артерио-артериальной эмболии. Бляшки обычно располагаются в области бифуркации, слияния, а также извитости артерий крупного и среднего диаметра. Характерная локализация – дуга аорты, бифуркация общей сонной артерии, устье и сифон ВСА, место образования основной артерии, устья позвоночных артерий.

Кардиогенный эмболический инсульт (КЭИ) составляет 22-39% НМК. Основной причиной кардиогенной тромбоемболии является неревматическая фибрилляция предсердий, ее пароксизмальная и постоянная формы. Следующими по важности среди причин кардиальной эмболии являются постинфарктные изменения левого желудочка. В области гипокинетического сегмента могут развиваться внутрижелудочковые циркуляторные нарушения, которые приводят к образованию мелких тромбов с дальнейшей эмболией. К причинам КЭИ также относятся ревматические пороки и другие виды кардиальной патологии.

Гемодинамический инсульт составляет от 8 до 15% от всех ИИ и развивается в условиях нарушений церебральной перфузии вследствие

ограничения кровотока в стенозированных интра- и экстракраниальных артериях на фоне транзиторного понижения артериального давления при наличии стенозирующих процессов в брахиоцефальных артериях [27]. Кроме того, определенную роль играют кардиальные нарушения, в частности, безболевого ишемия миокарда, характерная для больных СД.

Инсульт по типу гемореологической микроокклюзии (гемореологический инсульт), отмечаемый в 8-12% случаев в зависимости от возрастной категории, характеризуется отсутствием или минимальной выраженностью сосудистого заболевания известной этиологии (атеросклероз, АГ, васкулиты и т.д.) выявлением клинически значимых нарушений гемореологии и системы гемостаза, значительной диссоциацией между клинической картиной с умеренным неврологическими нарушениями в сочетании с наибольшими размерами инфаркта по данным нейровизуализации и значительными гемореологическими нарушениями, отсутствием общемозговых симптомов и быстрым регрессом неврологического дефицита [63].

Лакунарные инфаркты (ЛИ). С XIX века «лакунами» были признаны небольшие инфаркты с поражением мелких дистальных проникающих ветвей мозговых артерий. В настоящее время лакунарные инфаркты составляют до 20% от всех ИИ [252]. В их основе лежат тромбоокклюзирующие изменения. Плазморрагии, фибриноидный некроз, облитерирующий гиалиноз, липогиалиноз и, нередко, тромбоз артериолы может результировать развитием ЛИ [63]. Клинические ЛИ в классическом смысле вызваны инфарктами от 5 мм до 15 мм в наибольшем диаметре и могут вовлекать глубокое серое и подкорковое белое вещество [283].

Существуют и менее распространенные причины НМК – диссекции, МОЙА-МОЙА, CADASIL и др. [95]. По оценкам, ежегодно только в США до 11 миллионов человек переносят бессимптомный инсульт, большинство из них – вследствие поражения мелких сосудов [222]. Бессимптомные инфаркты способствуют развитию неврологических нарушений, в том числе, сосудистых

нарушений когнитивных функций, вплоть до деменции [63, 143, 339]. Кроме того, выделяют диссекцию и другие причины ИИ [95].

#### **1.4. Эпидемиология и факторы риска острых нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа**

Сердечно-сосудистые болезни атеросклеротического генеза – ведущая причина смерти больных СД [96]. В это широкое понятие включают ИБС, цереброваскулярную болезнь, заболевания периферических артерий атеросклеротического генеза. К дополнительным факторам риска развития сердечно-сосудистой патологии для больных СД относят ожирение, АГ, дислипидемию, курение, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), хроническую болезнь почек (ХБП) и альбуминурию.

Категория экстремального риска была введена в 2017 г. Американской ассоциацией клинических эндокринологов и Американским колледжем эндокринологов [205]. Для российской популяции, согласно Консенсусу совета экспертов, критерии экстремального риска включают: сочетание клинически значимого ССЗ, вызванного атеросклерозом, с СД2 и/или семейной гиперхолестеринемией, сердечно-сосудистые осложнения у пациента с ССЗ, вызванным атеросклерозом, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)  $\leq 1,5$  ммоль/л. При этом к ССЗ, вызванным атеросклерозом, отнесены ИБС, ИИ или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, ишемия нижних конечностей [52]. Таким образом, пациенты с СД2 относятся к категории повышенного риска, вплоть до экстремального.

Один из измененных глобулинов – гемоглобин, связанный с глюкозой – гликированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>), является показателем контроля углеводного обмена и используется как маркер кардиоваскулярного риска в целом [213]. Риск развития инсульта резко возрастает с повышением значения HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7\%$  [256]. Повышение HbA<sub>1c</sub> рассматривается в качестве независимого фактора риска

инсульта у больных СД [307]. Согласно результатам метаанализа (Peters SA и соавт., 2014) 64 когортных исследований, включивших 775,385 пациентов, 12,539 фатальных и нефатальных инсультов, относительный риск инсульта повышен у больных СД, в большей степени - у женщин с СД и составляет 2,28 (95% ДИ 1,93-2,69) при 1,83 (1,60-2,08) у мужчин. В сравнении с мужчинами, страдающими СД, риск у женщин был выше на 27% [271]. Плохой гликемический контроль и повышение уровня HbA<sub>1c</sub> оказывает наибольшее влияние на риск инсульта у женщин старше 55 лет [369].

Ассоциация длительности СД и риска ИИ была показана ранее. Продолжительность заболевания СД также рассматривается как независимый фактор риска ишемического инсульта [203, 108].

Формирование сосудистой патологии мозга при СД2 включает как атеросклеротическое поражение крупных и мелких церебральных артерий, так и расстройства в системе микроциркуляции [61, 245]. Процессы в сосудистой стенке инициируются гипергликемией. Нормализация уровня глюкозы крови не обеспечивает остановку их развития и прогрессирования. В условиях гипергликемии и инсулинорезистентности – триггеров эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [297], лежащих в основе патогенеза ЦВЗ – создаются условия для прогрессирующего сосудистого поражения. Клеточный апоптоз, повышение уровня молекул межклеточной адгезии и хроническое сосудистое воспаление способствуют дальнейшему развитию атеросклероза [265]. Так, цереброваскулярная патология развивается у 21% больных СД2 уже за первые шесть лет заболевания [351].

По данным мета-анализа 29 исследований, включивших 532 779 пациентов, выявлена ассоциация между повышением уровня HbA<sub>1c</sub> и риском инсульта у взрослых, как с наличием, так и отсутствием СД как 1, так и 2 типа. При сравнении с лицами без СД у пациентов с СД повышение HbA<sub>1c</sub> от  $\geq 6,5\%$  ассоциировано с увеличением риска первого инсульта в 2,15 раза. Повышение на 1% HbA<sub>1c</sub> увеличивает риск ИИ на 17% [250].

По официальной статистике РФ около половины больных СД достигают рекомендованного для большинства пациентов уровня  $HbA_{1c}$ : <7% имеют 52,2% пациентов, в диапазоне  $\geq 7\%$  и <8% – 29,0% пациентов,  $\geq 8\%$  и <9% – 9,9% пациентов,  $\geq 9,0\%$  – 8,8% пациентов [18], что создает условия для широкой распространенности осложнений СД и реализации повышенного риска сосудистых событий.

Нарушения ритма сердца и ИИ. Фибрилляция предсердий - наиболее часто встречающаяся клинически значимая аритмия, ассоциированная с увеличением риска ИИ в 4-5 раз [181]. Не менее 15% больных с фибрилляцией предсердий страдают СД [334]. Диагностированный СД – хорошо известный, документированный фактор риска ИИ у больных с фибрилляцией предсердий [290]. Диагноз СД включен в систему стратификации риска инсульта для больных фибрилляцией предсердий CHADS2 (Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, Prior Stroke) и CHA2DS2-VASc [230]. Однако не в полной мере ясно, какие аспекты СД, включая длительность заболевания и качество гликемического контроля, могут быть ассоциированы с увеличением риска инсульта у больных фибрилляцией предсердий. Так, было показано, что длительность СД может иметь большее значение, чем качество гликемического контроля в увеличении риска ИИ у больных с фибрилляцией предсердий. Как показало исследование риска инсульта у больных с фибрилляцией предсердий и СД, длительность анамнеза диабета является более значимым предиктором ИИ, чем гликемический контроль [103].

### **1.5. Влияние сахароснижающей терапии на риск развития нарушений мозгового кровообращения**

Наличие СД является независимым, но модифицируемым фактором риска инсульта. Как было показано в исследовании UKPDS, снижение  $HbA_{1c}$  на 1% позволяет снизить риск инсульта на 12% [320]. Последующие исследования, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Action in Diabetes and

Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) и Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) не показали снижения риска сердечно-сосудистых исходов на фоне интенсивного гликемического контроля [84, 89, 156]. Принципиальным отличием исследования UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) было включение пациентов вскоре после выявления СД, что подтверждает необходимость своевременных интервенций в диабете.

Следует отметить, что современная фармакология располагает эффективными и безопасными сахароснижающими средствами, позволяющими не только управлять гликемией, но и уменьшать вероятность наступления неблагоприятных событий, ассоциированных с СД.

Имеются доказательства, свидетельствующие о некотором снижении смертности, связанной с СД, конечных точек, связанных с СД, а также смертности от всех причин при применении метформина [332].

Инсулинотерапия может способствовать увеличению частоты сердечно-сосудистых событий [175].

Известно, что пиоглитазон снижает риск наступления совокупной конечной точки: инсульта и нефатального ИМ, помимо смертности от всех причин у пациентов с СД<sub>2</sub>, которые имеют высокий риск развития макрососудистых событий [154]. Однако, ввиду побочных эффектов, пиоглитазон не рекомендован к применению в ряде стран.

Препараты сульфонилмочевины (СМ) и ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4) не продемонстрировали возможности уменьшать риск атеросклеротических событий [93]. Кроме того, есть сообщения об увеличении риска инсульта при применении препаратов СМ [40].

В качестве первичной профилактики показаны эффекты ингибиторов натрий-зависимого глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) относительно сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Для вторичной профилактики эта группа препаратов позволяет уменьшить риски, кроме того, и атеросклеротических событий [338]. Следует отметить, что терапия дапаглифлозином, как показало исследование The Dapagliflozin Effect on

Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 (DECLARE–TIMI 58), при снижении частоты нарушения почечной функции и госпитализации по причине сердечной недостаточности не выявило влияния на риск ишемического инсульта [355]. В исследовании Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME) эмпаглифлозин продемонстрировал значимое уменьшение риска смерти от кардиоваскулярных причин, смерти от всех причин и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. При этом не было выявлено статистически значимых различий между группами эмпаглифлозина и плацебо по частоте, как инфаркта миокарда, так и инсульта [374].

Применение экзенатида не приводит к снижению частоты развития кардиоваскулярных событий по сравнению с плацебо [196].

В исследовании Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) в группе стандартной терапии + лираглутид показана возможность улучшения кардиоваскулярных исходов у больных с высоким кардиоваскулярным риском, частота развития нефатальных инсультов была на 11% меньше, чем в группе стандартной терапии + плацебо, но различия не достигли уровня статистической значимости ( $p=0,30$ ) [237].

В исследовании Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 6) было показано, что в группе стандартной терапии + семаглутид частота развития нефатальных инсультов была на 39% ( $p=0,04$ ) меньше, чем в группе стандартной терапии + плацебо. [238].

По результатам исследования Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND) в 2020 г появились сообщения о том, что дулаглутид может снижать на риск ИИ, но не оказывает влияние на его тяжесть [179].

## **1.6. Влияние сахарного диабета на течение острых нарушений мозгового кровообращения**

Доля больных с СД среди пациентов с ИИ велика, может достигать 37,5% [279], что, с одной стороны, является отражением повышенного риска инсульта у таких больных и определяет важность первичной и вторичной профилактики. С другой стороны, СД может влиять на течение острого НМК, а выявление гипергликемии требует дополнительных мероприятий по контролю и коррекции у больных с инсультом.

В целом, базальная гипергликемия ассоциирована с повышением риска смерти у больных СД2 [229]. Гипергликемия очень широко распространена у больных с инсультом [287]. Повышение уровня глюкозы крови, как стойкое, так и транзиторное, определяется у 1/2 – 2/3 всех больных с ОНМК [211, 306]. При субарахноидальном кровоизлиянии гипергликемия встречается у большинства больных – в 69% случаев [218]. Острая гипергликемия может быть ассоциирована как с наличием СД, так и со стрессовой реакцией на ишемический инсульт, и вести к плохому функциональному исходу [177].

Кроме того, наличие гипергликемии является вторым по важности состоянием после основной причины госпитализации, которое может требовать нахождения пациента в отделениях интенсивной терапии. Гипергликемия у пациентов с инсультом ассоциирована с худшими клиническими исходами в сравнении с больными с нормогликемией [178, 353, 241]. В ряде исследований, начиная с прошлого века, было показано, что повышение уровня глюкозы является предиктором летальности вне зависимости от возраста и типа инсульта [354, 125, 152]. Несмотря на то, что наблюдательные исследования продемонстрировали ассоциацию между гипергликемией на фоне острого инсульта и худшим прогнозом, причинно-следственные взаимосвязи не определены. Нет точного ответа на вопрос: является ли гипергликемия в острейшем периоде причиной или маркером клинического неблагоприятия?

Такие механизмы, благодаря которым острая гипергликемия ассоциирована с плохим исходом ИИ, могут включать усиление прооксидантного состояния, прокоагуляционные изменения и размер инфаркта [106]. С гипергликемией связывают большие размеры очага инсульта, более частое развитие внутричерепных кровоизлияний, отека мозга и смерти.

Тесная патогенетическая связь СД с цереброваскулярными заболеваниями обусловлена влиянием составляющих его звеньев на кровоснабжение головного мозга. Спровоцированные и/или усугубленные СД морфологические и функциональные изменения в сосудах способствуют развитию различных проявлений церебральной ишемии.

Популяция больных СД2 неоднородна, показатели углеводного обмена у разных индивидуумов варьируют от максимально приближенных к нормальным значениям до выраженной хронической гипергликемии. Показано ранее, что риск развития инсульта зависит от качества коррекции гликемических нарушений [320]. Состояние углеводного обмена у пациентов с ОНМК оценено во многих упомянутых выше работах преимущественно по уровню гликемии в остром периоде инсульта, однако эффекты хронической гипергликемии и гликирования до развития сосудистой катастрофы на последующее течение ОНМК освещены недостаточно. Есть сообщения о том, что значения HbA<sub>1c</sub> могут быть связаны с функциональным исходом НМК [346].

### **1.7. Изменения системы гемостаза при ишемических нарушениях мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом**

В последние годы исследования патогенеза НМК проводятся с использованием системного подхода, который заключается в изучении церебрального кровообращения в рамках единой интегративной системы и адекватного обеспечения метаболических процессов [63]. Особую значимость приобретают изменения гемоциркуляции и системы гемостаза при ишемических

НМК, обусловленных артериальной гипертонией, атеросклерозом, СД и нарушениями липидного обмена.

Один из возможных механизмов, связывающих СД с неблагоприятными исходами инсульта, включает изменение уровня фибриногена – протромботического белка острой фазы. Фибриногену принадлежит большая роль в процессах тромбообразования. Исторически внимание к фибриногену было привлечено в связи с тем, что он рассматривается как фактор кардиоваскулярного риска, но его роль изучена не в полной мере. Остается нерешенным вопрос является ли фибриноген медиатором [184], или только маркером [284], или предиктором ССЗ [138, 319].

Фибриноген циркулирует в крови в высоких концентрациях – 2-4 г/л, и его уровень может повышаться при воспалении. Фибриноген играет хорошо установленную роль в ферментативном каскаде свертывания крови, представляя собой предшественник полимера фибрина. Нарушение механизма образования фибриногена и полимеризации фибрина может оказывать клиническое влияние на возникновение и исход различных заболеваний, в том числе и ишемического инсульта [350]. Фибриноген – один из факторов свертывания крови, который под действием тромбина превращается в нерастворимый фибрин, составляет основу структуры тромба. В процессе коагуляции тромбин отщепляет N-концевые пептиды от А $\alpha$ - и В $\beta$ -цепей фибриногена, способствуя образованию протофибрилл и, далее, фибриновых волокон. Ветвление приводит к формированию характерной фибриновой сети. Концентрации тромбина и фибриногена во время образования сгустка, влияют на структуру и стабильность фибриновой сети [233]. Молекулы фибрина – основного компонента сгустка крови – объединяются, образуя длинные фибриновые нити, которые опутывают тромбоциты, образуя губчатую массу, которая постепенно затвердевает и сжимается, образуя сгусток крови, блокируя кровеносный сосуд [328]. Фибриноген рассматривается как медиатор в развитии тромбов артерий и кардиальных событий. Была показана связь гиперфибриногенемии и клинического ухудшения при ИИ у больных СД [223].

С гипергликемией ассоциированы и такие нарушения, как эндотелиальная дисфункция, снижение фибринолитической активности, протромботический и провоспалительный статус. Все это может усилить церебральное ишемическое повреждение и препятствовать артериальной реканализации [102]. Показано, что для пациентов с СД характерны изменения в первичном (тромбоцитарном) и вторичном (плазменном) звеньях гемостаза [49, 273], что может оказывать влияние на развитие и течение сосудистой мозговой катастрофы.

Тромболизис, СД и гипергликемия. Системный тромболизис – внутривенное введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA) из расчета 0,9 мг/кг (максимально 90 мг; при этом 10% дозы вводится болюсно, остальная часть – в течение последующих 60 мин внутривенно капельно) в течение 4,5 ч от развития ИИ. Тромболизис определен как «золотой стандарт» реперфузионной терапии и имеет самый высокий уровень доказательности (класс I, уровень A) в европейских [164] и североамериканских [204] рекомендациях по лечению пациентов с ИИ.

Доля пациентов, получающих лечение с использованием системной тромболитической терапии в России, составляет около 3,3% от всего количества больных с ИИ [53].

Нарушения углеводного обмена имеют принципиальное значение для определения противопоказаний к проведению тромболитической терапии: так, гипогликемия менее 2,7 ммоль/л является противопоказанием к проведению системного тромболизиса, а СД в анамнезе, до недавнего времени, являлся противопоказанием к внутривенному введению рекомбинантного тканевого активатора плазминогена у пациентов с ИИ в окне терапевтических возможностей 3-4,5 ч независимо от уровня глюкозы крови.

Следует отметить, что как в отечественных рекомендациях по тромболитической терапии, так и в рекомендациях American Heart Association/American Stroke Association (AHA-ASA) [276] гипергликемия выше 22,0 ммоль/л является противопоказанием к системному тромболизису. Это обусловлено, прежде всего, тем, что у пациентов, подвергшихся

тромболитической терапии rtPA, гипергликемия ассоциирована с большей частотой развития геморрагической трансформации зоны инфаркта, недостаточной реканализацией, а также худшим клиническим исходом [139,301]. Так, по данным P. Vanacker et al. (2015 г.) гипергликемия  $>7$  ммоль/л уже является независимым предиктором неэффективности системного тромболизиса [336].

Повышение уровня глюкозы крови также служит фактором риска одного из самых грозных осложнений тромболизиса – симптомной геморрагической трансформации инфаркта. Известно, что гипергликемия является провоцирующим фактором развития геморрагической трансформации (ГТ) при ИИ [363], что было продемонстрировано как на экспериментальных моделях ИИ на фоне окклюзии средней мозговой артерии у крыс [359], так и в проспективных клинических исследованиях у пациентов с инфарктами головного мозга [263]. Более того, повышение уровня глюкозы крови – предиктор самого прогностически неблагоприятного варианта – паренхиматозной гематомы, что сопряжено с худшим клиническим исходом ИИ через 3 месяца после инсульта [262].

Как и в отношении пациентов с ИИ в целом, у больных после системного тромболизиса, гипергликемия является одним из значимых факторов риска развития ГТ. Так, по данным Demchuk A.M. et al. (1999 г.) вероятность развития симптомной ГТ повышается при уровне глюкозы крови выше 16,7 ммоль/л [148]. Последующие работы подтвердили эти данные [220], а метаанализ 55 клинических исследований показал практически линейную взаимосвязь повышения уровня глюкозы и развития симптомной ГТ после системного тромболизиса (ОР 1,10 на 1 ммоль/л, 95% ДИ, 1,05-1,14) [352].

Было продемонстрировано, что и уровень HbA<sub>1c</sub> является предиктором развития геморрагической трансформации у пациентов с ИИ после терапии rtPA [292], что может свидетельствовать о том, что в патогенезе развития ГТ играет роль не только острая гипергликемия [359], а длительно протекающий процесс повреждения сосудистой стенки. Таким образом, по мнению исследователей, именно уровень HbA<sub>1c</sub> является более значимым в определении вероятности

развития ГТ, чем однократное исследование глюкозы крови или анамнестические указания на СД.

Тем не менее, есть сообщения, что у пациентов с СД проведение тромболитической терапии имеет свои преимущества. При сопоставлении исходов инсульта у пациентов с СД после тромболиза и не получавших такую терапию, показано, что функциональный исход по модифицированной шкале Рэнкина был лучше, а частота ГТ не отличалась от группы, получавшей стандартное лечение [286]. Надо отметить, что долговременный эффект мер по коррекции гипергликемии при проведении системного тромболиза не изучен.

Исследования роли как острой, так и хронической гипергликемии в развитии осложнений тромболитической терапии продолжаются. Уровень глюкозы и  $HbA_{1c}$  связаны с плохим клиническим исходом (ГТ, длительностью пребывания в стационаре и госпитальной смертностью) как у пациентов с анамнезом СД, так и без указаний на СД. Увеличение значений гликемии от 7,7 ммоль/л и  $HbA_{1c} >6,5$  связано с неблагоприятными клиническими исходами и высокой летальностью, достигая максимального уровня при значениях гликемии от 11,1 ммоль/л и  $HbA_{1c} >8$ , как у больных с документированной историей СД, так и без таковой [239]. Необходимы дальнейшие исследования возможностей коррекции гипергликемии для улучшения исходов после системной тромболитической терапии.

### **1.8. Хронические цереброваскулярные заболевания и сахарный диабет 2 типа**

СД2, который является независимым фактором риска инсульта, ассоциирован с ожирением, гипертензией и дислипидемией [234, 158]. Развитию и течению хронических форм цереброваскулярной патологии у больных СД2 уделялось меньше внимания, вероятно, ввиду их меньшей драматичности. Однако увеличившийся в популяции процент лиц с хроническими ЦВЗ, связанный как с возрастанием продолжительности жизни, так и с достижениями ургентной ангионеврологии, а также коморбидные когнитивные нарушения и деменция

активировали эту опцию научных исследований [115]. Хроническая цереброваскулярная недостаточность, рассматривается не только как фактор риска ИИ, но и сопровождается развитием и прогрессированием неврологических и психических расстройств, и, в итоге, социальной дезадаптацией и инвалидизацией [70].

Традиционно СД рассматривается в связи с острыми сосудистыми катастрофами. Однако наличие метаболических нарушений приводит к сосудистой дисфункции и хронической церебральной гипоперфузии. Следует отметить, что для мозга характерно высокое энергопотребление, где утилизируется 50% глюкозы, тогда как все остальные органы и ткани в совокупности потребляют оставшиеся 50%. В этой связи жизнеспособность нейронов критически зависит от мозгового кровотока, обеспечивающего поступление кислорода и нутриентов. Длительное сокращение потребления кислорода и энергии приводит к гипоксии и изменениям белковых структур мозга [144, 193].

Хронические сосудистые заболевания головного мозга развиваются как вследствие перенесенных эпизодов острой церебральной ишемии (в т. ч. и «немых» инфарктов головного мозга), так и медленного прогрессирующего ухудшения кровоснабжения ткани мозга (хроническая ишемия мозга, ХИМ). Атеросклеротическая энцефалопатия характеризуется комплексом диффузных и очаговых изменений головного мозга ишемического характера, обусловленного атеросклерозом сосудов (прежде всего атеросклеротическим стенозом и окклюзией брахиоцефальных артерий).

Клиническая картина характеризуется:

1. различными диффузными и /или очаговыми нарушениями двигательной, чувствительной сферы и корковых функций (афазия, алексия, аграфия, акалькулия, апраксия, пространственная агнозия) умеренной выраженности;
2. эмоционально-волевыми нарушениями, проявляющимися раздражительностью, колебаниями настроения, утомляемостью на ранних

этапах до апатии и аспонтанности в развернутой стадии заболевания, а также умеренным снижением когнитивных функций (редко достигающих степени деменции) [75].

На МРТ определяется расширение субарахноидальных пространств (гранулярная атрофия коры), малые инфаркты в глубоких отделах полушарий (часто клинически «немые»), мозжечке, мосте.

В основе поражения вещества головного мозга в этом случае лежит поражение сосудов на трех уровнях: на уровне экстракраниальных, интракраниальных артерий и микроциркуляторного русла. Поражение крупных и мелких сосудов имеют как общие черты, так и обладают уникальными характеристиками. В дополнение к более крупным ИИ, вызванным тромбозом в сонных или позвоночных артериях, микрососудистые изменения приводят к небольшим областям ишемии и микрокровоотечений (микрогеморрагий). После возникновения заболевания крупных сосудов, поражение мелких сосудов обычно прогрессирует медленно в течение многих лет. С течением времени это приводит к формированию конечных органических эффектов: хроническому воспалению, гипоперфузии, нарушению интеграции и функции гематоэнцефалического барьера, развитию больших и малых инфарктов, микрокровоизлияний и формированию когнитивного дефицита. Эта скорость прогрессирования и частота больших и малых ишемических событий ускоряется при старении и при наличии сосудистых факторов риска. Более того, наличие хронических ЦВЗ рассматривается в настоящее время как «прелюдия к инсульту» [198].

Различные механизмы в совокупности определяют базовый мозговой кровоток и лежат в основе изменений перфузии, которые происходят остро (от секунд до минут) и хронически (от месяцев до лет) в ответ на физиологические и патофизиологические условия. Способность организма поддерживать относительно постоянный уровень мозгового кровотока в диапазоне перфузионных давлений хорошо описана и обычно называется ауторегуляцией [135]. Миогенные механизмы ауторегуляции могут изменяться при различных заболеваниях. Отношение мозгового кровотока к перфузионному давлению,

представленное в виде кривой ауторегуляции, обычно смещается вправо (к более высоким уровням давления) при АГ. При таком сдвиге мозг может подвергаться риску ишемического повреждения при снижении перфузионного давления, например, при системной гипотонии или окклюзии сосудов.

Прогрессирование церебральных нарушений (при дисциркуляторной энцефалопатии II и III стадии) сопряжено с ухудшением церебральной гемодинамики в виде снижения уровня кровоснабжения мозга, преимущественно подкорковой локализации [16].

Несмотря на большой объем доступных данных, хроническая церебральная гипоперфузия не имеет оперативного определения. Согласно Ciacciarelli A и соавт., (2020 г), термин «гипоперфузия» соотносится с понятиями «недостаточного кровотока», «дефектов перфузии» или «дисфункции ауторегуляции». Это явление может влиять на весь мозг или определенные области. Ряд клинических расстройств, включая сердечную недостаточность, гипотензию, атеросклероз крупных или мелких сосудов, стеноз сонной артерии вызывают прогрессирующее поражение головного мозга вследствие хронической гипоперфузии. Клиническая значимость ее проявляется главным образом в виде нейрокогнитивных расстройств, связанных с нейровизуализационными изменениями. Имеющиеся данные подтверждают концептуальную основу, которая рассматривает хроническую церебральную гипоперфузию как наиболее вероятный, патогенетический механизм развития нейрокогнитивных расстройств [134].

Нарушение обмена углеводов влияет на состояние мозгового кровотока. Так, показано, что повышение уровня базальной (тощаковой) гликемии связано со снижением регионарного мозгового кровотока [137].

У пациентов с СД2 отмечается нарушение мозговой перфузии и снижение мозгового кровотока. Больше снижение мозгового кровотока в течение двухлетнего периода было связано с ухудшением походки, памяти и других функций, а также с более высокой резистентностью к инсулину и худшими когнитивными характеристиками. При СД2 нарушение регионарной перфузии в

покое тесно связано с ухудшением когнитивных и моторных показателей. Резистентность к инсулину может также способствовать региональному дефициту перфузии при СД2 [142].

В отличие от острых НМК, патогенетическая связь наличия СД2, его длительности и качества гликемического контроля с состоянием сосудистой стенки брахиоцефальных артерий у пациентов с хроническими ЦВЗ остаются недостаточно изученными.

Цереброваскулярные заболевания часто обсуждаются с точки зрения заболеваний крупных сосудов и болезни мелких сосудов. В этом контексте под мелкими сосудами понимаются сосуды на поверхности мозга и внутри паренхимы, включая более мелкие артерии, артериолы, капилляры и венулы [266]. Вазкулярная мозговая регуляция требует интеграции сосудов разного диаметра.

### **1.9. Патофизиология ишемических цереброваскулярных заболеваний при сахарном диабете**

Патофизиология нейронального повреждения в условиях хронической гипергликемии не вполне изучена. При исследовании влияния различных метаболических нарушений гипергликемия была ассоциирована с худшим функциональным исходом после острых НМК. Повышенное содержание глюкозы может оказывать прямое токсическое воздействие на ишемизированные нейроны [231]. Повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) является одним из самых важных последствий инсульта, способствующих инвалидизации. Потеря его целостности после ишемии позволяет проникать внутрисосудистым белкам, жидкости и иммунным клеткам во внесосудистое пространство, что приводит к вазоактивному отеку и увеличению очага повреждения [272]. Показано, что гипергликемия усиливает повреждение ГЭБ при инсульте [206].

Структурные изменения в эндотелиальных клетках или перицитах последовательно рассматриваются как механизмы, лежащие в основе раннего

повреждения гематоэнцефалического барьера. Накопленные к настоящему времени данные указывают на то, что вызванные гипергликемией изменения церебральных сосудов, особенно дисфункция гематоэнцефалического барьера, могут являться причинами неблагоприятного исхода инсульта [362]. Гипергликемия является фактором риска внутримозгового кровоизлияния независимо от лечения tPA, которое, по меньшей мере, частично обусловлено массивным открытием ГЭБ [239].

Вызванная гипергликемией активация сигнальных молекул, таких как протеинкиназа C, и последующее развитие окислительного стресса в церебральных микрососудах играют роль в нарушении ГЭБ [311]. Предполагается, что активные формы кислорода являются основным медиатором в распаде целостности ГЭБ после гипергликемии [176]. Гипергликемия также может нарушать связь через щелевые контакты астроцитов [277]. Астроциты играют очень важную роль, в частности обеспечивают целостность ГЭБ и, в конечном итоге, защищают от снижения когнитивных функций [249].

С точки зрения патофизиологии ишемических НМК при СД целесообразно учитывать не только подтип ИИ, но и размер окклюзированной артерии. Для ИИ при СД характерно вовлечение не только больших, но и малых сосудов. У пациентов с СД часто наблюдаются множественные постишемические очаги в различных отделах мозга [31]. Кроме того, асимптомные лакунарные инфаркты часто выявляются в базальных ганглиях и стволе мозга при нейровизуализации. В частности, болезнь малых сосудов (церебральная микроангиопатия, ЦМА), включающая лакунарные инфаркты, поражение белого вещества и церебральные микрокровоизлияния, продемонстрировала не только взаимосвязь с заболеваемостью ИИ, но и с прогрессированием диабетической микроангиопатии и деменции [333].

Особая роль в патогенезе хронической ишемии мозга (ХИМ) отводится развитию ишемического каскада и нарушений церебральной микрогемодинамики [69]. Основная функция сосудистой системы головного мозга состоит в обеспечении постоянства его гемодинамического и

биохимического гомеостаза при различных физиологических и патологических состояниях, что предполагает наличие сложной структурно-функциональной организации процесса ауторегуляции мозгового кровообращения. Следует отметить, что при наличии атеросклеротического поражения ВСА отмечается нарушение этого процесса ауторегуляции. Наиболее выраженные изменения ауторегуляции мозгового кровотока отмечаются у больных с наличием гемодинамически значимых атеросклеротических стенозов ВСА, что связывают с низким притоком артериальной крови, а также с коротким парадоксальным увеличением кровотока по внутренней яремной вене [67].

Инсулинорезистентность (ИР), лежащая в основе патогенеза СД2 является основой формирования факторов риска, приводящих к атеросклеротическим сосудистым событиям. ИР объединяет дислипидемию с повышением уровня триглицеридов (ТГ) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышенные концентрации ингибитора активатора плазминогена-1, фибриногена, молекул межклеточной адгезии, маркеров воспаления, диметиларгинина (эндогенного ингибитора фермента синтазы оксида азота), повышение тонуса симпатической нервной системы [282]. ИР определяют как наиболее распространенный фактор риска атеротромбоза. Показана роль ИР в развитии не только висцерального ожирения, но и системного воспаления, дислипидемии, гипофибринолиза, дисфункции эндотелия, процессах атерогенеза [136]. Дисфункция эндотелия является универсальным механизмом патогенеза хронической ишемии мозга [70].

В условиях ИР и внутриклеточного дефицита глюкозы как источника энергии происходит активация липолиза и повышение уровней свободных жирных кислот, что ведет к метаболическим нарушениям и процессам атерогенеза [46]. Митохондрии являются основным местом деградации липидов. Механизм защиты клетки в условиях липотоксичности включает окисление свободных жирных кислот и изоляцию триглицеридов путем формирования липидных капель, чрезмерное накопление которых является отличительной чертой СД2, ожирения, атеросклероза, стеатоза печени и других метаболических

заболеваний [101]. Окислительная активность митохондрий и синтез АТФ снижаются, подтверждается гипотеза о том, что резистентность к инсулину у человека возникает из-за дефектов окисления жирных кислот в митохондриях. Благодаря многочисленным экспериментальным и клиническим исследованиям не вызывает сомнений тесная взаимосвязь инсулинорезистентности и липотоксичности в патогенезе ожирения и СД2 [2]. Сумма негативных последствий изолированных глюкозо- и липотоксичности меньше эффектов глюкозолипотоксичности [3].

В современных условиях сформировалась потребность в легко осуществимом, высокоточном и мало затратном диагностическом тесте для прогнозирования ИР и связанных с ней сосудистых событий [202, 47]. Индекс НОМА (Homeostasis Model Assessment, модель оценки гомеостаза) широко используется в качестве показателя ИР. Однако он имеет определенные недостатки для оценки риска церебрального атеросклероза, поскольку отражает только печеночную ИР [201]. Более поздняя математическая модель НОМА2-ИР позволяет оценить периферическую ИР [345].

Был разработан индекс, отражающий единство процессов глюкозолипотоксичности, предложенный для суррогатной характеристики ИР. Индекс триглицерида-глюкоза, ИТГ (triglyceride and glucose index, TyG) – это логарифмическое соотношение уровней ТГ и глюкозы плазмы натощак, продемонстрировавший корреляцию с ИР, измеренную как с помощью клэмп-метода независимо от пола, ожирения, СД, так и моделью НОМА-ИР [185, 212, 313]. Доказана прогностическая значимость для коронарных событий индексов, имеющих показатель ТГ в расчетах [299]. Кроме того, ИТГ можно расценивать как полезный и доступный инструмент для долгосрочной оценки гликемического контроля у больных СД2 [312].

Важную роль в развитии сосудистых поражений играют как выраженность, так и продолжительность нарушений углеводного обмена. С хронической гипергликемией связывают развитие всех сосудистых осложнений при СД. Анализ крупных исследований показал, что человеческий организм обладает

метаболической памятью о гипергликемии [195, 358]. Если гликемический контроль долгое время был недостаточным, повреждающее действие может сохраняться и в будущем, даже после оптимизации уровня глюкозы. Процессы в сосудистой стенке инициируются гипергликемией, и улучшение показателей углеводного обмена, к сожалению, не обеспечивает остановку их развития и прогрессирования.

Эффект глюкозотоксичности, взаимодействия глюкозы с липидами, белками, в том числе и структурными компонентами биологических жидкостей, реализуется в образовании конечных продуктов гликирования. При СД в условиях длительной гипергликемии происходит гликирование различных белков организма, нарушение обмена глюкозаминогликанов и развивается их дефицит в базальных мембранах капилляров [159]. При повышении уровня глюкозы увеличивается выработка рецептора конечных продуктов гликирования – иммуноглобулина, играющего важную роль в провоспалительных реакциях, что приводит к ускорению роста холестериновых бляшек и ухудшению состояния сосудистой стенки. Формы патологического воздействия продуктов гликирования разнообразны: увеличение синтеза цитокинов, факторов роста, активация процессов пролиферации и склерозирования, повышение агрегации тромбоцитов и тромбообразование, эпигенетические изменения [19]. Показано, что повышение содержания КППГ ассоциировано с развитием когнитивных нарушений [87].

Патогенез ЦМА у больных СД исследован не в полной мере. Важную роль также может играть хроническая гипергликемия. Эндотелиальная дисфункция, увеличение проницаемости ГЭБ и активация воспаления рассматриваются в качестве основных механизмов [267, 347]. Все эти процессы неразрывно связаны с СД. Кроме того, было показано, что гиперактивация полиолового пути в условиях гипергликемии может играть важную роль [197]. Проводятся аналогии между ЦМА и диабетической ретинопатией, в развитии которой полиоловый путь рассматривается в качестве важного механизма. Поскольку наличие ретиальной микроангиопатии ассоциировано с проявлениями ЦМА, верифицированными при проведении МРТ [133], гипергликемия с активацией полиолового пути может

иметь большое значение в развитии поражения мелких артерий при СД. Более того, в настоящее время ретинальная ангиопатия рассматривается как суррогатный маркер поражения сосудов головного мозга [242].

В патогенезе ЦМА и повреждения мозга современные исследователи отводят большую роль наличию СД. Инициация и прогрессирование ангиопатии связаны с наличием АГ, СД, старением, окислительным стрессом, генетической предрасположенностью.

Патофизиологические изменения при ЦМА включают следующие этапы:  
сосудистая дисфункция: вазоконстрикция и нарушение ауторегуляции, прокоагуляционные, провоспалительные изменения и процессы пролиферации;  
сосудистая патология: сегментарная альвеолярная дезорганизация с расширением сосудов, кровоизлияниями, отложением фибриноида;  
паренхиматозное повреждение: ишемия, инфаркт или восстановление [283].

Изменение метаболизма глюкозы при СД вызывает клеточное повреждение за счет накопления КПГ, активации протеинкиназы С и полиолового пути. Активация полиолового пути вызывает снижение активности эндотелиальной NO-синтазы, уменьшение продукции оксида азота, вызывая эндотелиальную дисфункцию. Происходит увеличение продукции молекул межклеточной адгезии [149], редуцируются противовоспалительные и вазодилатационные механизмы, что ведет к развитию атеросклероза, тромбообразованию и, в последующем, возникновению церебральных инфарктов. Те же механизмы могут способствовать не только возникновению, но и усугублению церебральной ишемии [333].

СД является хорошо известным фактором риска ЛИ [126]. Согласно характеристикам церебральных инфарктов по аутопсийным исследованиям, инфаркты малого размера (лакунарные) в таламусе, мосту, и других отделах головного мозга, кровоснабжаемых из вертебробазилярной артериальной системы, а также атеросклероз интракраниальной части ВСА часто выявляются у больных СД. В этом случае часто отмечается плохой прогноз в острой фазе неврологических нарушений и повышенный риск повторных НМК [208, 333].

Изменения сосудов при ЦВЗ включают гипертрофию, ремоделирование, изменение сосудистой жесткости, уменьшение плотности сосудистого рисунка и прогрессирующую потерю коллатералей [251]. Уменьшение коллатерального кровотока способствует увеличению размеров инфаркта в условиях ишемии [198].

Головной мозг является органом, наиболее уязвимым в условиях ишемии. Как при остром инсульте, так и в случае хронической ишемии мозга отмечается избыточное образование продуктов перекисного окисления липидов, причем у пациентов с СД2 проявления окислительного стресса выражены в большей степени [54].

Морфологические и клинические проявления атеросклеротической ангиоэнцефалопатии в системе ВСА разнообразны. Они отражают тяжесть, распространенность, давность, формы проявлений и исход церебральной ишемии в сосудах, через которые мозг получает до 70% общего количества притекающей к нему крови [29].

Интракраниальный атеросклероз является частой причиной ишемического инсульта, но эта форма атеросклероза имеет уникальные особенности [291]. Как на животных моделях, так и на людях показано, что интракраниальный атеросклероз развивается медленнее, чем экстракраниальный. Хотя жировые полосы (предшественники бляшек) появляются в более раннем возрасте, при этом количество и размер этих поражений меньше в мозговых, чем в экстракраниальных артериях. Интракраниальный атеросклероз прогрессирует с возрастом. Скорость его прогрессирования ускоряется в сочетании с факторами риска, включая АГ и СД [322].

Воспаление играет ключевую роль в процессах атеросклероза [227]. Инсулин обладает противовоспалительным действием, уменьшает продукцию цитокинов, таких как фактор некроза опухолей -  $\alpha$  (ФНО - $\alpha$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и молекул адгезии, но развитие резистентности к инсулину блокирует этот важный механизм, что способствует атерогенезу. Так, опосредованно, в условиях избыточного образования провоспалительных цитокинов может стимулироваться

продукция острофазовых белков, в том числе С-реактивного белка (СРБ) и фактора Виллебранда.

СРБ синтезируется в основном гепатоцитами, а также и гладкомышечными клетками макрофагами, эндотелиальными клетками, лимфоцитами и адипоцитами [316] и ассоциирован с такими воспалительными цитокинами, как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1. Являясь медиатором эндотелиальной дисфункции (вызывает вазоконстрикцию, приводя к высвобождению эндотелина-1), СРБ считается важным предиктором развития ССЗ.

Кроме того, было показано, что СРБ является не только маркером кардиоваскулярного риска. Повышение продукции СРБ приводит к развитию кардиоваскулярных заболеваний. СРБ является медиатором атеросклероза (согласно National Cholesterol Education Program) [160]. СРБ, локализуясь преимущественно в атеросклеротических бляшках, индуцирует экспрессию генов, участвующих в адгезии моноцитов и рекрутировании внутриклеточных молекул, таких как Е-селектин и хемоаттрактантный белок-1 моноцитов (MCP-1). Показано, что СРБ играет роль медиатора поглощения в макрофагах и активации системы комплемента, которая участвует в атерогенезе [316, 329].

Показано, что уровни повышенные ИЛ-6 и СРБ поддерживают провоспалительный статус [151]. Ранее Ridker et al. в ходе исследования Physicians' Health Study показали, что у здоровых лиц, имевших уровень СРБ на уровне верхнего квартиля, риск ИИ был в 1,9 раз больше, чем при уровне нижнего квартиля [289]. Сочетание субклинического атеросклероза и повышения уровня СРБ приводит к увеличению риска ИИ [161]. По результатам исследования EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care) уровень СРБ независимо связан с повторным сердечно-сосудистым событием у лиц СД2, перенесших острый коронарный синдром [199].

Атеросклероз начинается в условиях, когда эндотелиальная дисфункция и местная гемодинамика поддерживают процесс, который включает в себя ретенцию и модификацию липидов, рекрутирование моноцитов и других воспалительных клеток, наряду с фенотипическими изменениями сосудистой

мускулатуры [323]. Атеросклероз – прежде всего заболевание крупных артерий, но он может распространяться на более мелкие сосуды с присоединением дополнительных факторов риска [83].

### **1.10. Когнитивные нарушения при сахарном диабете**

Первые сообщения о связанной с СД когнитивной дисфункции относятся к началу XX века. Врачи и исследователи тогда отметили, что пациенты с СД часто отличаются плохой памятью и вниманием. В 1922 г. Miles W.R. и соавторы [248] показали, что лица с СД демонстрировали худшие результаты тестирования на память и внимание. Термин «диабетическая энцефалопатия» был введен в 1950 г для описания изменений ЦНС, связанных с СД [147]. В литературе для описания когнитивных изменений при СД встречаются такие понятия, как «функциональные церебральные нарушения» и «центральная нейропатия». В 2006 г. Mijnhout G.S. и соавторы предложили использовать термин «диабет–ассоциированное когнитивное снижение» [247] для описания легких и умеренных когнитивных нарушений, связанных с СД. Нужно отметить, что снижение когнитивных функций может достаточно долго не иметь формального подтверждения, носить «субъективный» характер [25].

Под когнитивными нарушениями понимают снижение одной или нескольких высших психических функций, таких как память, внимание, критика, интеллект, умственная работоспособность по сравнению с исходным уровнем индивидуума [80]. Ишемические НМК сопровождаются когнитивными нарушениями, постинсультные когнитивные нарушения могут достигать степени деменции. У больных СД2 значительно возрастает риск развития сосудистой деменции после перенесённого инсульта [232].

В соответствии с классификацией, которую приводит авторитетное Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition DSM-

5), разработанное Американской психиатрической ассоциацией [100], к когнитивным функциям относятся:

- внимание – способность своевременно реагировать на поступающие от органов чувств сигналы, концентрироваться, сохранять в течение необходимого времени полученную информацию и программу действий, разделять информационные потоки;
- память – способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию;
- восприятие (гнозис) – способность воспринимать и распознавать информацию, поступающую от органов чувств;
- психомоторная функция (праксис) – способность составлять, сохранять и выполнять усложнённые двигательные программы;
- речь – способность к вербальной коммуникации, включая понимание обращённой речи, построение собственного речевого высказывания, чтение и письмо;
- управляющие функции - способность к планированию и контролю познавательной деятельности и поведения, включая выбор цели (целеполагание), построение программы (программирование), переход с одного этапа программы на другой (переключаемость, интеллектуальная гибкость) и сопоставление полученного результата с целью (контроль);
- социальный интеллект – способность понимать эмоции и логику другого лица для эффективного взаимодействия в обществе

Анализ литературных данных позволяет утверждать, что длительное течение СД нередко сопровождается развитием когнитивного дефицита, проявляющегося расстройством внимания и памяти, а также снижением темпов мышления [14]. Наличие когнитивных нарушений на фоне сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств могут не только препятствовать хорошему и длительному гликемическому контролю, но также оказывать существенное

влияние на социальную активность, трудоспособность и качество жизни пациентов.

Роль хронической гипергликемии в развитии КН была изучена на популяции больных с СД 1 типа в ходе исследования Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) и его продолжения - исследования Epidemiology of Diabetes Interventions Complications (EDIC). Пациентам с СД 1 типа были выполнены тесты для оценки когнитивного статуса исходно (в среднем в 27 лет) и через 18 лет. Результаты демонстрируют, что больные с плохим гликемическим контролем  $HbA_{1c} > 8,8\%$  имели умеренное снижение моторных функций и психомоторных показателей в сравнении с лицами с лучшими показателями ( $HbA_{1c} < 7,4\%$ ) [150]. В исследованных популяциях больных не было отмечено связи между тяжелой гипогликемией и изменениями когнитивных функций. При этом, такие осложнения СД, которые ассоциированы с худшим гликемическим контролем, как пролиферативная ретинопатия и автономная нейропатия, были также связаны со снижением когнитивных функций [296].

По результатам исследования Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes (ACCORD-MIND) у больных СД2 было показано, что уровень  $HbA_{1c}$  связан с результатами когнитивных тестов. В частности, повышение  $HbA_{1c}$  на 1% приводит к статистически значимому ухудшению результатов тестирования MMSE (Краткая шкала оценки психического статуса, Mini-Mental State Examination) [140].

Более того, худший гликемический контроль приводит к уменьшению объема серого и белого вещества головного мозга, а интенсивный гликемический контроль не позволяет добиться улучшения когнитивных функций. Так, по результатам исследования ACCORD Memory in Diabetes включившего 2977 пациентов (средний возраст 62,5 года), которые были случайным образом распределены по группам лечения в основном исследовании ACCORD: 1378 пациентов получали интенсивное лечение СД, а 1416 больных вошли в группу стандартной терапии. По результатам исследования не было получено значимой разницы при оценке когнитивных функций в группах. В группе интенсивного

лечения среднее значение объема головного мозга было выше, чем в группе стандартного лечения ( $p=0,0007$ ). Хотя существенные различия объема головного мозга отмечены в группах интенсивного и стандартного лечения СД, когнитивные результаты не отличались. В сочетании с незначительным влиянием на другие исходы, полученным в ходе исследования ACCORD и повышенной смертностью у участников в группе интенсивного лечения, авторы делают вывод о том, что результаты не поддерживают использование интенсивной терапии для снижения неблагоприятного воздействия диабета на мозг [221].

Результаты крупного анализа 2,3 млн. человек, включившего более 100 000 случаев деменции показали, что в целом риск деменции у больных СД повышается на 60% (относительный риск (ОР) =1,68 (1,64–1,71) у женщин, 1,61 (1,42–1,83) у мужчин). При этом риск сосудистой деменции повышается в большей степени: в 2 раза, при этом относительный риск (ОР) выше у женщин, чем у мужчин: 2,34 (1,86–2,94) у женщин и 1,73 (1,61–1,85) у мужчин. Риск «несосудистой» деменции в целом на 50% выше. ОР у женщин составил 1,53 (1,35–1,73), и 1,49 (1,31–1,69) у мужчин [129].

Как СД 1-го типа, так и СД 2-го типа связаны со снижением когнитивных функций и наличием изменений при выполнении структурной и функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Когнитивные нарушения могут возникать на самых ранних стадиях СД. Продолжительность СД и гликемический контроль могут влиять на тип и степень когнитивных нарушений, но на данный момент нет четких предикторов наибольшего риска развития КН. Патофизиологические механизмы КН многофакторны, дисфункция в каждом взаимосвязанном пути в конечном итоге приводит к диссонансу метаболической передачи сигналов. Патофизиология КН включает следующие дефекты: нарушение передачи сигналов инсулина, вегетативной функции, нейровоспалительных путей, метаболизма митохондрий, ко-активатора 1 $\alpha$ -активатора пролифератора сиртуина-пероксисомы (SIRT-PGC-1 $\alpha$ ) и передачи сигналов тау-протеина. СД2 связан с нарушением внимания, скорости обработки информации, исполнительных функций, а также речевой памяти [373].

Ранее было показано, что СД увеличивает риск снижения когнитивных функций и деменции, такой как болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Взаимосвязь болезни Альцгеймера и СД активно изучается. В качестве единых механизмов, определяющих патогенетическую общность этих состояний, рассматривают ИР, хроническую гипергликемию, наличие микроангиопатии, активацию процессов воспаления, нарушение липидного обмена и др. Кроме того, изучается роль эффектов инсулина в фосфорилировании тау-протеина. Таким образом, КН, связанные с СД, в своем генезе могут включать как сосудистый, так и нейродегенеративный компоненты, которые могут взаимно потенцировать друг друга [7].

Кроме того, исследователи из Японии предлагают выделять еще одну подгруппу деменции, которая связана со специфическими метаболическими нарушениями, связанными с СД, а не с АГ или цереброваскулярными заболеваниями. Этот тип деменции, не проявляющийся гипоперфузией в париетотемпоральной доле или выявлением цереброваскулярных поражений на МРТ, характеризовался старческим возрастом, высоким уровнем HbA<sub>1c</sub>, большой продолжительностью диабета, высокой частотой инсулиновой терапии, снижением переносчика аполипопротеина-E4, меньшей атрофией височной доли, нарушением внимания и исполнительной функции, меньшими затруднениями вспоминания слов и медленным прогрессированием когнитивных нарушений. Данное состояние предложено назвать «деменция, связанная с диабетом» ("diabetes-related dementia" DrD). Отсутствие или сомнительное накопление амилоида в головном мозге указывает на отличие от болезни Альцгеймера. В дополнение к инсулинорезистентности, повышенный уровень воспалительных цитокинов, окислительный стресс и прогрессирующее накопление конечных продуктов гликирования были связаны с когнитивными нарушениями при этом типе деменции. Гликемический контроль, полагают, может улучшить некоторые области когнитивной функции у таких пациентов, в частности, внимание и исполнительные функции [189].

В целом, пациенты с СД и когнитивной дисфункцией имеют затруднения в самообслуживании, несоответствие дозировки инсулина потреблению углеводов, затруднения или невозможность предотвращения и лечения гипогликемии, что приводит к значительному снижению качества жизни [255].

Проблема функциональной зависимости и деменции, которые характерны для пациентов с ЦВЗ, имеют все большую клиническую значимость и являются определяющими факторами при выборе цели в лечении СД у пациентов пожилого возраста [1].

### **1.11. Хирургическая профилактика нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом**

В обширном спектре этиопатогенетических механизмов возникновения ИИ большая роль отводится патологии экстракраниальных артерий (в основном атеросклеротического генеза) [302]. Так, каротидный атеросклероз рассматривается в качестве ведущего этиологического фактора ИИ [183]. Наличие СД, в свою очередь, является независимым фактором риска, как для каротидного атеросклероза, так и для инсульта [114, 278].

Каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) в настоящее время представляет собой «золотой стандарт» лечения гемодинамически значимых стенозов сонных артерий. Каротидная ангиопластика со стентированием (КАС) является альтернативой эндартерэктомии у пациентов, имеющих более высокие риски для открытого вмешательства [360].

Ангиореконструктивные операции являются процедурой, способной не только предотвратить развитие инсульта, но и улучшить здоровье пациента и последующее качество жизни. Преимущества, полученные в исходе вмешательства, перевешивают хирургический риск. Однако в ряде случаев (4,1–6,17%) возможно развитие периоперационного инсульта, риск которого увеличивается у пациентов, перенесших НМК ранее [274, 331]. В настоящее время получены сведения, подтверждающие вклад СД в развитие таких

периоперационных осложнений, как ИИ, геморрагический инсульт, инфаркт миокарда и смерть от всех причин [361].

При том, что польза ангиореконструктивных операций с точки зрения профилактики ИИ и смерти в настоящее время считается доказанной, пока нет однозначного мнения относительно последующих когнитивных нарушений. Так, транзиторная церебральная дисциркуляция ведет к повреждению белого вещества, что является субстратом снижения когнитивных функций [118]. Вместе с тем есть сообщения о том, что влияние как КАС, так и КЭАЭ на когнитивные функции пациентов после операции не имеют существенных отличий [269]. Более того, выполнение ангиореконструктивных операций не только способствует профилактике острых НМК, но и оказывает своего рода нейропротективное действие, характеризующееся улучшением речевых функций, внимания и праксиса [127].

В последние годы благодаря широкому использованию методов нейровизуализации с помощью различных методик МРТ получены данные о возможности появления у перенесших каротидную реваскуляризацию пациентов очагов повреждения мозга [66], не сопровождающихся развитием неврологической симптоматики. Следует отметить, что асимптомные очаги повреждения вещества мозга, выявляемые при проведении нейровизуализационных исследований, значимо ассоциированы с риском последующего симптомного инсульта [315].

Таким образом, завершая обзор литературы, хотелось бы еще раз подчеркнуть важный вклад СД в развитие различных проявлений цереброваскулярной патологии. Неопределенность и недостаточная изученность ряда процессов, сопровождающих эту важнейшую коморбидную ситуацию, побудила нас провести данное исследование.

## ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

### 2.1. Дизайн исследования

Данное исследование состояло из изучения трех основных аспектов проблемы ЦВЗ у больных СД2.

1. Влияние СД2 на течение и прогноз острого ИИ.
2. Особенности хронических ЦВЗ при СД2.
3. Профилактика НМК у пациентов с СД2.

В рамках первого аспекта изучено влияние СД2 на течение острого ИИ, в том числе с оценкой влияния качества гликемического контроля на восстановление нарушенных неврологических функций и прогноз инсульта; исследованы взаимосвязи состояния системы гемостаза и различных маркеров углеводного обмена.

Второй аспект был посвящен изучению роли СД2 в развитии и прогрессировании хронической цереброваскулярной патологии: макрососудистого поражения и изменений свертывающей и противосвертывающей системы крови, как основных этиопатогенетических механизмов развития ишемических цереброваскулярных заболеваний

Третьим аспектом исследования явилась проблема профилактики НМК у пациентов с СД2 в зависимости от качества гликемического контроля при проведении вмешательств по поводу атеросклеротического стеноза внутренней сонной артерии.

Набор пациентов выполнялся методом сплошной выборки.

**Место проведения исследования:** ФГБНУ Научный центр неврологии.

## **2.2. Характеристика обследованных пациентов и объем проведенного обследования**

Всего обследован 621 пациент с острыми и хроническими ишемическими ЦВЗ. В качестве группы контроля привлечены результаты исследования 86 человек без клинических признаков цереброваскулярной патологии. Общая характеристика обследованных групп пациентов приведена в таблице 1.

Общим критерием включения для всех участников исследования было наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

**Перспективное исследование влияния СД2 на течение и прогноз ишемического инсульта.**

### Критерии включения

- Ишемический инсульт, подтвержденный при помощи данных нейровизуализационного исследования
- Возраст от 40 до 80 лет.

### Критерии невключения

- Поступление в стационар позднее чем через 24 часа от развития острой неврологической симптоматики НМК.
- Геморрагический инсульт.
- Декомпенсация сердечно-сосудистой недостаточности.
- Нестабильная стенокардия.
- Острый инфаркт миокарда.
- АД свыше 220/120 мм рт. ст.
- Наличие других сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации или обострения.
- Для больных СД: наличие СД 1 типа и других специфических типов СД.
- Психические заболевания в анамнезе или на момент обследования.

Таблица 1 – Характеристика обследованных пациентов

	ИИ, n=166				ХЦВЗ, n=291		Вмешательства на ВСА, n=164		Гр. контроля, n=86
	Основная n=145		ТЛТ n=21		группа 3, СД2, n=186	группа 4, без СД, n=105	группа 5, СД2, n=66	группа 6, без СД, n=98	
	группа 1, СД2, n=87	группа 2, без СД, n=58	подгруппа 1 ИИ + СД2 n=11	подгруппа 2 ИИ без СД n=10					
Возраст, лет	63 [55; 71]	60,2 [51; 70]	62 [59; 71]	62 [58; 70]	63 [58; 69]	63 [58; 68]	66,5 [59; 71]	64 [58; 69]	61,5 [55; 69]
Пол, (n,%)									
мужчины	45 (52%)	31 (53%)	6 (54%)	6 (60%)	85 (45,7%)	39 (37,1%)	50 (75,8%)	72 (73,5%)	36 (41,9%)
женщины	42 (48%)	27 (47%)	5 (46%)	4 (40%)	101 (54,3%)	66 (62,9%)	16 (24,2%)	26 (26,5%)	50 (58,1%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,7 [29; 36]	29 [27; 31]	31 [29; 34]	29,2 [27; 33,7]	30,9 [28; 34]	29 [27; 34,6]	30,4 [28; 34]	28 [26,2;30]	26 [24,7; 29]
Анамнез СД2, годы	5 [0; 8]	-	4 [1;7]	-	5 [1;10]	-	7 [2;10]	-	-
НвА <sub>1с</sub> , %	7,8 [6,8; 9,6]	-	7,9 [6,8; 9,6]	-	7,3 [6,7; 8,4]	-	7,7 [6,2; 9]	-	-

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] или n (%)

Критерии исключения:

- Наличие тромбоза вен и синусов мозга.
- Перевод в другой стационар до завершения периода лечения ОНМК.

Из включенных в исследование 166 пациентов с ИИ в группу 1 вошли 87 больных с СД 2 типа в возрасте 63 [55;71] лет, из них 45 (52%) мужчин, в группу 2 – 58 пациенты с ИИ без сахарного диабета, возраст 60,2 [51; 70] лет, 31(53%) мужчина, группы были сопоставимы по возрасту ( $p=0,06$ ) и полу ( $p=0,867$ ). Подгруппы больных, которые получали тромболитическую терапию (ТЛТ), включали следующих пациентов: подгруппа 1 – 11 больных с ИИ+СД2, возраст 62 [59;71] лет, 6 (54%) мужчин; подгруппа 2 – 10 больных ИИ без СД, возраст 62 [58;70] лет, 6 (60%) мужчин.

В качестве клинических критериев оценки неврологического дефицита, а также динамического наблюдения всем пациентам была проведена оценка по следующим, широко применяемым в клинической практике и научных исследованиях, шкалам: Шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS), Скандинавская шкала инсульта (в 1-й день и на третьей неделе от возникновения неврологической симптоматики в конце госпитального периода), модифицированная шкала Рэнкина, индекс повседневной активности Бартель на третьей неделе от возникновения неврологической симптоматики в конце госпитального периода (Приложения 1 – 4), [121, 182, 254, 335, 235].

Учитывая цель и задачи работы, было проведено углубленное изучение параметров углеводного обмена, которые могли оказать влияние на развитие, течение и исход ЦВЗ. Помимо традиционной оценки уровня гликемии в острейшем периоде инсульта, выполнено определение  $HbA_{1c}$ , а также проведено определение уровня КПП в крови.

Основной исход исследования.

Основными показателями, оцениваемыми в ходе данного раздела исследования, являлись результаты оценки по следующим шкалам: NIHSS,

Скандинавская шкала инсульта, модифицированная шкала Рэнкина, индекс повседневной активности Бартель.

**Одномоментное исследование влияния СД2 на развитие макрососудистого поражения брахиоцефальных артерий, изменения свертывающей и противосвертывающей системы крови и клинические проявления хронических цереброваскулярных заболеваний.**

#### Критерии включения

- Наличие хронических ЦВЗ: подостро нарастающая хроническая ишемия головного мозга (по типу дисциркуляторной энцефалопатии) или перенесенные ИИ в анамнезе вне острого периода ишемического инсульта (не менее полугода после перенесенного НМК).
- Возраст от 40 до 80 лет.

#### Критерии невключения

- Нарастание сердечно-сосудистой недостаточности.
- Нестабильная стенокардия.
- Острый инфаркт миокарда.
- АД свыше 220/120 мм. рт. ст.
- Наличие других сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации или обострения.
- Для больных СД2: наличие сахарного диабета 1 типа и других специфических типов СД, острая метаболическая декомпенсация.
- Психические заболевания в анамнезе или на момент обследования.

В исследование был включен 291 пациент с ХЦВЗ, из них 186 больных с СД2 (группа 3), возраст — 63 [58; 69] лет, мужчин 85 (45,7%) и 105 пациентов без СД (группа 4), 63 [58; 68] лет, мужчин 39 (37,1%). Группы были сопоставимы по возрасту ( $p=0,198$ ) и полу ( $p=0,226$ ).

При оценке глюкозолипотоксичности с использованием ИТГ и атеросклеротического поражения ВСА использовались дополнительные критерии невключения.

- Указания на перенесенное нарушение мозгового кровообращения любой этиологии (как ишемического, так и геморрагического генеза) в анамнезе, на наличие ИБС или верифицированного ранее атеросклероза артерий нижних конечностей.

Критерии включения для группы контроля

- Возраст от 50 до 80 лет.

Критерии невключения для группы контроля

- Указания на сердечно-сосудистое заболевание: перенесенное нарушение мозгового кровообращения любой этиологии (как ишемического, так и геморрагического генеза) в анамнезе, на наличие ИБС или верифицированного ранее атеросклероза артерий нижних конечностей.

- Наличие цереброваскулярного заболевания.

Изучение прогностической ценности индекса ИТГ было проведено путем оценки результатов обследования 120 пациентов с атеросклерозом ВСА из групп 3 и 4, отобранных на основании отсутствия НМК и других ССЗ в анамнезе, возраст 63 [56;70] лет, 70 женщин (58,3%), 50 (41,7%) мужчин, из них 64 пациента с СД2, а также лица без ЦВЗ и без атеросклеротических бляшек в ВСА (группа контроля), всего 86 человек, 50 (58,1%) женщин, 36 (41,9% мужчин) ( $p=0,977$ ), 61,5 [55;69] лет ( $p=0,099$ ).

В группах пациентов с хроническими ЦВЗ выполнен анализ влияния наличия СД2, а также гликемических и негликемических его параметров на течение заболевания, прогрессирование атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий и состояние системы гемореологии и гемостаза.

Все пациенты с хроническими ЦВЗ на момент исследования уровня гликемии получали сахароснижающую терапию в том же режиме, как и до госпитализации. Последующая коррекция сахароснижающей терапии выполнялась по показаниям и в анализ включена не была.

**Перспективное исследование риска возникновения симптомной и асимптомной ишемии головного мозга у больных СД2 после каротидной реваскуляризации.**

Критерии включения

- Пациенты, поступившие в стационар для проведения хирургического лечения атеросклеротического стеноза ВСА.
- Атеросклеротическое поражение каротидных артерий может иметь клинические проявления, в этом случае диагностируется «симптомный» стеноз. Реже эта патология может не иметь специфических симптомов поражения каротидного бассейна – «асимптомный» стеноз. В нашем исследовании стеноз был расценен как симптомный, если у больного в течение последних 6 мес. имело место нарушение мозгового кровообращения в бассейне гемодинамически значимого стеноза, и асимптомный, если на ипсилатеральной (по отношению к стенозу) стороне головного мозга клинические симптомы церебральной или ретинальной ишемии отсутствовали. Хирургическое вмешательство для профилактики инсульта: КЭАЭ и КАС были рекомендованы симптомным пациентам со стенозом просвета ВСА более чем 50% или асимптомным – со стенозом более 70% [122].

Критерии невключения

- В исследование не включались больные, поступившие для лечения каротидных стенозов, обусловленных гиперплазией интимы, либо рестеноза после проведенных ранее операций.
- Основными противопоказаниями к выполнению операций являлись: острая стадия ИИ, наличие тяжелых неврологических и когнитивных нарушений, тандемного стеноза ВСА >50% на уровне сифона или основного ствола средней мозговой артерии, множественные поражения экстра- и интракраниальных артерий, тяжелая соматическая патология и др.
- Для больных СД2: гипергликемия с острой метаболической декомпенсацией, кетоацидоз.

Общая выборка пациентов, получивших хирургическое лечение стеноза ВСА – 164 пациента, – была разделена на две группы: пациенты с СД2 (n=66), возраст 66,5 [59; 71] лет, 50 (75,8%) мужчин, 16 (24,2%) женщин; и больные без СД (n=98), возраст 64 [58; 69] лет, 72 (73,5%) мужчин, 26 (26,5%) женщин. Группы были сопоставимы по возрасту (p=0,180) и полу (p=0,805). В зависимости от вида проведенного оперативного лечения внутри групп произведено разделение пациентов на подгруппы открытого (КЭАЭ) и эндоваскулярного вмешательства (КАС). Группу 5 составили больные с СД2: в подгруппу КАС вошли 38 пациентов, в подгруппу КЭАЭ – 28 пациентов. В 6-й группе больных без СД подгруппа КАС была представлена 62 пациентами, а подгруппа КЭАЭ – 36 пациентами. До хирургического вмешательства и через 24 ч после него проводились общеклинический и неврологический осмотр, оценка неврологического статуса и визуализация головного мозга (МРТ).

У всех 164 больных, подвергшихся хирургическому лечению, проведено обследование с оценкой неврологического дефицита по шкале инсульта NIHSS, а также исследование вещества мозга

с помощью метода диффузионно-взвешенной МРТ с напряженностью магнитного поля 3 Тесла (Тл) до и через 24 часа после хирургического вмешательства для оценки состояния вещества головного мозга.

### **Основной исход исследования.**

Основными показателями, оцениваемыми в ходе исследования, являлись развитие острого ишемического инсульта и/или образование острых очагов ишемии (ОИИ) в веществе мозга по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ-МРТ).

### **Объем обследования**

Всем пациентам проведено физикальное обследование, неврологическое обследование, общеклинические и биохимические исследования.

Всем обследованным с ИИ в качестве клинических критериев оценки неврологического дефицита, а также динамического наблюдения была проведена оценка по следующим шкалам: NIHSS, Скандинавская шкала инсульта,

модифицированная шкала Рэнкина, индекс повседневной активности Бартель. Анализ результатов оценки когнитивных функций проведен у 105 пациентов с хроническими ЦВЗ и СД2 и 105 больных без СД в группах 3 и 4, соответственно.

Всем пациентам с ИИ в первые сутки от момента поступления в стационар проводили лабораторную диагностику с получением результатов в течение 20 минут от момента взятия крови, но не позже 40 минут от момента поступления пациента. Определяли следующие лабораторные показатели: общеклинический анализ крови, стандартный биохимический профиль с определением уровня гликемии, печеночных ферментов и липидного спектра. В первые сутки определены следующие показатели: СРБ, АДФ-АТ и Адр-АТ и коагулограммы.

Исследование АДФ - и адреналин - индуцированной агрегации тромбоцитов (АДФ-АТ и Адр-АТ) и коагулограмма выполнены у 436 больных при поступлении в стационар, из них у 89 больных острыми НМК в ходе острого периода инсульта – повторно.

Исследование уровня КППГ проведено в крови у 224 пациентов с острыми (n=64) и хроническими ЦВЗ (n=160). В качестве сравнения были привлечены результаты определения показателей углеводного обмена лиц из группы контроля (n=23). Определение HbA<sub>1c</sub> выполнено всем больным групп 1 и 3, а также 80 пациентам группы 4. Вычисление ИТГ проведено обследованным больным групп 1-4, и лицам группы контроля. Всем больным выполнялся общий анализ мочи, включающий определение кетонурии.

Всем больным с ЦВЗ проводилось дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. МРТ головного мозга проводилось всем больным с ИИ, 105 пациентам группы 3, и всем пациентам групп 4-6.

## **2.3. Клинические и лабораторные методы исследования**

### **2.3.1. Клинические исследования**

Общеклиническое обследование включало сбор жалоб, анамнеза, изучение имеющейся медицинской документации, физикальный осмотр.

У всех обследованных пациентов проводился опрос и оценка медицинской документации, анализировались такие факторы (помимо СД), как:

артериальная гипертензия;

перенесенные ранее НМК;

ИБС, перенесенные инфаркты миокарда, в т. ч. безболевого ишемия миокарда;

нарушение сердечного ритма (фибриляция предсердий),

ожирение;

курение.

У всех обследованных пациентов уточнялась принимаемая до госпитализации терапия:

гипотензивная терапия;

гиполипидемическая терапия;

прием антиагрегантов;

прием оральных антикоагулянтов.

Всем больным СД2 оценивался тип заболевания, по данным словесного анамнеза и/или имеющейся медицинской документации – длительность заболевания СД2, проводимая до госпитализации сахароснижающая терапия, качество контроля гликемии на амбулаторном этапе.

У лиц, положительно ответивших на вопрос о курении, уточнялось количество выкуриваемых сигарет в день и длительность курения. Курящим считался пациент, который выкуривал как минимум 1 сигарету в день за последний месяц или отказавшийся от курения менее 1 года назад.

Индекс массы тела был рассчитан по формуле:  $ИМТ \text{ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)}/\text{рост}^2\text{(м}^2\text{)}$ .

Результат оценивался: 24,9 – 29,9 кг/м<sup>2</sup> – избыточная масса тела 30,0 – 34,9 кг/м<sup>2</sup> – ожирение I степени 35,0 – 39,9 кг/м<sup>2</sup> – ожирение II степени  $\geq 40,0$  кг/м<sup>2</sup> – ожирение III степени (морбидное) [186].

Диагноз острого НМК был установлен на основании анамнеза, данных неврологического осмотра и подтвержден при нейровизуализации.

В результате анализа анамнестических данных, клинической картины возникновения неврологической симптоматики и течения заболевания головного мозга, с учетом патологии брахиоцефальных артерий и сердца, данными МРТ головного мозга у пациентов определялся ведущий патогенетический подтип ишемического инсульта. Подтип ИИ был установлен согласно критериям TOAST [85] и критериям Научного центра неврологии [12, 27].

Пациентам с ИИ при поступлении и в конце госпитального периода (на третьей неделе от развития острой очаговой неврологической симптоматики) оценивался неврологический дефицит и его динамика, в том числе по следующим шкалам: NIHSS, Скандинавская шкала инсульта, модифицированная шкала Рэнкина, индекс повседневной активности Бартель исходно и в конце госпитального периода (на третьей неделе от возникновения неврологической симптоматики).

Оценка по шкале NIHSS проведена с диапазоном значений от 0 до 36 баллов (норма 0 баллов) (Т. Brott, Н.Р. Adams, 1989 г.). Интерпретация результатов данной шкалы: при суммарном результате менее 7 баллов определяется легкий инсульт; 7-13 баллов – инсульт средней степени тяжести; от 14 баллов – тяжелый инсульт.

Оценка клинического состояния больных с использованием Скандинавской шкалы инсульта на протяжении периода наблюдения определялась по динамике степени неврологического дефицита как значительная, умеренная и незначительная. Значительное улучшение состояния больных отмечалось при регрессе неврологической симптоматики по Скандинавской шкале на 10 и более баллов, а также при положительной динамике лабораторных показателей;

умеренное улучшение – при уменьшении неврологического дефицита менее чем на 10 баллов от исходного состояния и улучшении некоторых лабораторных показателей;

незначительное улучшение – при отсутствии или минимальном изменении неврологической симптоматики (на 1-2 балла) на фоне стабильно плохих лабораторных показателей.

Данные шкалы: NIHSS и Скандинавская Шкала Инсульта рекомендованы с целью оценки неврологического статуса к использованию Европейскими Рекомендациями по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками [164].

Для оценки функционального исхода инсульта была применена валидизированная модифицированная шкала Рэнкина (Rankin, mRS), диапазон значений от 0 до 6 баллов (норма 0 баллов) [60] (Приложение 1). Результат оценки 2 и менее баллов соответствует функциональной независимости пациента, однако имеет место некоторая ограниченность в повседневной активности; 3 и более баллов соответствует наличию необходимости в постоянной посторонней помощи (уходе).

При оценке уровня независимости и активности в повседневной жизнедеятельности использовали индекс Бартель, диапазон значений от 0 до 100 баллов (норма 100 баллов) (Приложение 2).

Показатели от 0 до 20 баллов соответствует полной зависимости;  
от 21 до 60 баллов – выраженной зависимости;  
от 61 до 90 баллов – умеренной;  
от 91 до 99 баллов – легкой зависимости в повседневной жизни.

Неврологическое обследование включало оценку выраженности основных клинических симптомов и синдромов: двигательных, чувствительных, координаторных, зрительных, речевых и др.

Диагноз хронических ЦВЗ (ранее ДЭ по классификации НИИ неврологии 1985 г [76]) устанавливался при наличии основного сосудистого заболевания (атеросклероз, АГ) и рассеянных очаговых неврологических симптомов в сочетании с субъективными и объективными симптомами (головная боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти, работоспособности и интеллекта).

Нейропсихологическое обследование осуществлялось специалистом-нейропсихологом с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal cognitive assessment– MoCA) [258], батарея исследования

лобных функций – FAB (Frontal Assessment Battery англ.: Frontal Assessment Battery – FAB) [155], тест рисования часов [6, 225], тест последовательного соединения цифр и букв [26, 285] (Приложения 5-8). Тест МоСА известен как более чувствительный при нарушениях, обусловленных инсультом и сосудистыми когнитивными расстройствами [188]. Тест МоСА используется для ускоренного скрининга мягких когнитивных нарушений, оценивает состояние таких высших психических функций как: память, речь, концептуальное мышление, счёт и ориентированность. Чувствительной шкалой в отношении когнитивных расстройств лобного характера является батарея лобных функций.

Психоэмоциональные расстройства оценивались по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), где 0-7 баллов – норма; 8-10 баллов – субклиническая тревога/депрессия;  $\geq 11$  баллов – клинически выраженная тревога/депрессия (приложение 9).

Диагноз СД устанавливался в соответствии с критериями ВОЗ (ВОЗ, 1999–2013) [13].

Степень АГ оценивалась на основании анамнестических сведений, а также с учетом уровня АД, полученного при офисном измерении, больные были распределены по степени артериальной гипертензии в соответствии с рекомендациями рабочей группы по лечению АГ Европейского Общества по Гипертонии (European Society of Hypertension (ESH)) и Европейского Общества Кардиологов (European Society of Cardiology (ESC)). Классификация артериальной гипертензии по уровню артериального давления (ESH/ESC 2003, 2007, 2013): АГ 1 степени соответствовала АД 140-159/90-99 мм. рт. ст., АГ 2 степени – АД 160-179/100-109 мм. рт. ст., АГ 3 степени – АД  $>180/110$  мм. рт. ст. Категория артериального давления определялась по наивысшему значению систолическому или диастолическому.

### **2.3.2. Лабораторные исследования**

Лабораторные исследования были проведены на базе лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной

диагностикой) ФГБНУ Научного центра неврологии, аккредитованной в соответствии с принятым регламентом (руководитель к.м.н. Шабалина А.А.).

Пробы венозной крови натощак брали не менее чем через 12 часов после последнего приема пищи. Пациентам, поступившим с острым НМК, взятие крови для определения глюкозы производилось непосредственно при поступлении в стационар.

Образцы крови были получены при кубитальной венопункции с использованием вакуумных пробирок с крышками с цветовой кодировкой для взятия, обработки, транспортировки и хранения крови для исследования сыворотки, плазмы или цельной крови в клинической лаборатории. Выбор типа пробирки зависел от метода исследования, тест-систем и/или оборудования, на котором эти тесты осуществлялись.

Часть образцов использовали для проведения тестов непосредственно после поступления биоматериала в лабораторию. Другую часть образцов аликвотировали в маркированные эппендорфы (микропробирки) и замораживали при  $-75^{\circ}\text{C}$  до проведения исследования.

Все биохимические показатели, а также уровень HbA<sub>1c</sub> определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30I (Финляндия) с использованием наборов реагентов фирмы Randox (Великобритания). Уровень глюкозы определяли гексокиназным методом, креатинин (по Яффе), мочевины (уреазный метод), общий холестерин (ОХС), триглицериды, ЛПВП и ЛПНП измерялись на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30 I с электродным блоком (Финляндия) с использованием реактивов фирмы Randox (Англия) и калий-натриевых электродов фирмы ThermoFisher (Финляндия). Контроль качества исследований осуществлялся с использованием специфических сывороток двух и трех уровней значимости. HbA<sub>1c</sub> - иммунотурбодиметрическим методом, в основе которого лежит взаимодействие антител с антигенами с образованием иммунокомплексов, изменяющих оптическую плотность реакционной среды.

Всем больным с острыми НМК вне зависимости от наличия или отсутствия СД в анамнезе проводилось определение уровня гликемии непосредственно при поступлении в стационар, а при выявлении гипергликемии – в динамике. Исследование HbA<sub>1c</sub> проводилось всем больным с ИИ в первые сутки заболевания при выявлении гликемии от 6,1 ммоль/л при поступлении в стационар в связи с отсутствием достоверной информации о приеме пищи.

У пациентов с гипергликемией проводился также контроль глюкозы крови не менее 4 раз в сутки в первые дни инсульта (в острейшем периоде ИИ), далее в зависимости от клинической ситуации.

Принимая во внимание, что гипергликемия часто сопровождает острые НМК даже без СД, у пациентов со значениями гликемии, соответствующими критериям СД при отсутствии повышения HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6,5\%$ , диагностика СД была выполнена в конце острого периода НМК при стабилизации состояния.

С целью выявления гипогликемических эпизодов всем пациентам группы 3 (больные ХЦВЗ и СД2) выполнено исследование гликемии 4 раза в течение второго дня от поступления в стационар. Определение гликемии проводилось натощак, перед основными приемами пищи и на ночь (постабсорбтивный уровень глюкозы).

С учетом цели работы, всем больным проводилась оценка традиционных параметров: глюкоза плазмы, HbA<sub>1c</sub>; кроме того, выполнено определение уровня конечных продуктов гликирования. У пациентов с острыми и хроническими ЦВЗ проведено исследование уровня КПП в первые сутки от поступления в стационар.

Определение КПП в сыворотке/плазме крови проводили твердофазным иммуноферментным методом (ELISA) сэндвич-типа. Для КПП использовался высокочувствительный набор реагентов (High Sensitive Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit) компании Cloud Clone Corporation (США).

При всех исследованиях использовались калибраторы фирм производителей реагентов. Определение проводилось в дублях на планшетном ридере VICTOR 2 Perken Elmer (США) с использованием лиофилизированных контрольных сывороток/плазм с низким и высоким содержанием исследуемых параметров.

Индекс ИТГ (индекс триглицериды-глюкоза) рассчитывался по формуле

$\ln [(триглицериды \text{ натошак (ммоль/л)} \times 88,495575) \times (глюкоза \text{ плазмы натошак (ммоль/л)} \times 18,018018)] / 2$  ( $\ln$  – натуральный логарифм). [298] (нормальным считалось значение  $<4,5$ ; значения:  $\geq 4,5$  соответствовали инсулинорезистентности). Единицы измерения не представлены.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была рассчитана по формуле СКД-ЕРІ:  $СКФ \text{ (мл/мин/1,73 м}^2) = 141 \times [\min \text{ креатинин плазмы (мг/дл)/к или 1}]^\alpha \times [\max \text{ креатинин плазмы (мг/дл) /к или 1}]^{-1,209} \times 0,993^{\text{возраст (лет)}} \times 1,018 \text{ (для женщин)} \times 1,159 \text{ (для представителей негроидной расы)}$   
 $k - 0,7$  для женщин и  $0,9$  для мужчин,  $\alpha - (-0,329)$  для женщин и  $(-0,411)$  для мужчин;  $\text{креатинин (мкмоль/л)} = \text{креатинин (мг/дл)} \times 88,4$

Уровень С-пептида (был использован при расчете индекса НОМА2) определяли на автоматическом иммунохемилюминисцентном анализаторе IMMULITE 2000 (Siemens, США) с использованием реактивов Siemens (США).

Индекс инсулинорезистентности НОМА2 был рассчитан с использованием НОМА Calculator v2.2.2 [326]. Нормальный уровень ИР определяется таким способом как 1 (что соответствует 100% чувствительности) для здоровых людей при использовании доступных в настоящее время анализов на инсулин или С-пептид [345].

Агрегацию тромбоцитов определяли на лазерном агрегометре Биола (Россия) при воздействии АДФ в конечной концентрации 2 мкмоль/л (АДФ-АТ) и адреналина в концентрации 2 мкмоль/л (Адр-АТ), а также на импедансном агрегометре Multiplate (Германия). Для исследований на агрегометре Биола использовалась богатая тромбоцитами цитратная плазма, для агрегометра Multiplate - цельная кровь с цитратом натрия.

Показатели свертывающей, противосвертывающей систем крови, фибринолиза и функции эндотелия определяли на автоматических коагулометрах ACL 9000 и ACL Elite Pro (США), с использованием реагентов фирмы Instrumentation Laboratory (США). Для контроля качества проведения исследований использовались контрольные плазмы двух уровней значимости с высоким и

низким уровнями соответствующих показателей. Измеряли уровень фибриногена (методом Клауса), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс, содержание D-димера (методом латексной агглютинации). Общую фибринолитическую активность (ФА) определяли по разнице в концентрации фибриногена в образцах до и после инкубации, в течение которой происходит деградация фибрина под действием плазмина (по Vidwell E.). Индекс фибринолиза (ИФ) характеризует степень лизиса сгустка. При сокращении (ретракции) и растворении фибринового сгустка (спонтанного фибринолиза) выделяется сыворотка, а форменные элементы выпадают в осадок. С учетом гематокрита исследуемой крови и количества форменных элементов, выпавших из сгустка, вычисляли ИФ в процентах.

Выполнялось определение кетонурии – полуколичественное определение уровня кетоновых тел с помощью тестовых полосок в моче.

### **2.3.3. Инструментальные методы исследования**

Нейровизуализационные исследования проводились в отделении лучевой диагностики ФГБНУ Научного центра неврологии (руководитель д.м.н. Кротенкова М.В.). Всем больным с острыми НМК наличие, локализация и характер очаговых изменений головного мозга сосудистого генеза определялись с помощью МРТ. Исследование проводили в стандартных режимах с использованием T2, T1, T2d-f, ДВИ.

Пациентам с острыми НМК при проведении МРТ (Magnetom Symphony 1,5 Тл, SIEMENS, Germany) уточнялся характер инсульта (ишемический или геморрагический), величина и распространенность очаговых изменений мозга.

Больным с хроническими ЦВЗ оценивали наличие очаговых изменений вещества головного мозга, степень расширения ликворных пространств головного мозга. Анализ результатов изображений выполнялся согласно критериям Wardlaw JM. et al., 2013 [348]. Гиперинтенсивность белого вещества по модифицированной шкале Fazekas (F): 0 – отсутствие, 1 стадия – единичные очаги, 2 стадия – наличие как единичных, так и частично сливных очагов, 3 стадии – сливные очаги (Fazekas

F. et al., 1987; Pantoni L. et al., 2004) [165, 268]. Лакуны определялись как полости диаметром до 15 мм, заполненные цереброспинальной жидкостью с перифокальной зоной глиоза. Оценивались лакуны, расположенные в белом веществе полушарий и подкорковых структурах.

Выявление очагов ишемии мозга при проведении ангиореконструктивных операций проводили на томографе Magnetom Verio, SIEMENS (Germany) с величиной магнитной индукции 3 Тесла. Исследование выполняли в сагиттальной, коронарной и аксиальной плоскостях в вышеуказанных режимах. В целях выявления очагов малых размеров (острые очаги ишемии, ООИ) оценивали поражение вещества головного мозга методом диффузионно-взвешенных изображений (с коэффициентом диффузионного взвешивания  $b=1000$ ) [36].

Ультразвуковые исследования БЦА проводились в лаборатории ультразвуковой диагностики ФГБНУ Научный центр неврологии (руководитель д.м.н. Чечеткин А.О.) Для диагностики атеросклеротического поражения БЦА проводили цветное дуплексное сканирование на ультразвуковом приборе Philips iU22 (США) линейным датчиком L9-3 с частотой 3,0-9,0 МГц, микроконвексным датчиком С8-5 с частотой 5,0-8,0 МГц и конвексным датчиком С5-2 с частотой 2,0-5,0 МГц. Проводилась оценка толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и определялись наличие атеросклеротической бляшки (АСБ) и степень стеноза [318].

Измерение толщины КИМ проводили в В-режиме в продольном сечении сосуда линейным датчиком L9-3 по задней стенке в ОСА на 1 см проксимальнее ее бифуркации или в месте ее максимального утолщения калиперами между линиями, соответствующими внутреннему краю адвентиции и краю интимы, граничащего с просветом сосуда. Исследуемый участок ОСА увеличивали до получения максимально хорошего качества изображения. Для оценки использовали толщину КИМ, которая вычислялась как среднее арифметическое по трем измерениям в одном сердечном цикле. Нормальной считалась толщина КИМ  $\leq 0,9$  мм, утолщением КИМ более 0,9 мм и до 1,5 мм. Бляшкой считалась фокальная структура, выступающая в просвет сосуда на 0,5 мм или на 50% больше толщины

КИМ прилегающих участков артерии, или увеличение толщины КИМ ОСА более 1,5 мм.

Оценку степени стеноза проводили с обязательным учетом трех основных режимов, что позволяло с высокой степенью вероятности судить о процентном сужении сосуда. Степень стеноза рассчитывали по диаметру сосуда по критериям ECST (European Carotid Surgery Trialists) в виде отношения разности величины максимального диаметра сосуда к величине свободного просвета сосуда в месте максимального стеноза, выраженное в процентах:  $(D1-D2)/D1 \times 100\%$ , где D1 – исходный диаметр сосуда, D2 – диаметр сосуда в месте максимального сужения. Для подтверждения вычисленных результатов проводили анализ спектрограммы кровотока выше, ниже и непосредственно в месте выявленного сужения.

#### **2.4. Описание медицинского вмешательства**

Все пациенты с острыми НМК были госпитализированы в острейший период и получали лечение в соответствии с протоколом медицинской помощи при ИИ: проводилось комплексное лечение, включающее антиагрегантную, антиоксидантную, гипотензивную, нейрометаболическую, сахароснижающую терапию (по показаниям) и др. терапию. В случае поступления в пределах окна терапевтических возможностей при отсутствии противопоказаний у пациента проводилась тромболитическая терапия в виде внутривенного системного тромболизиса препаратом Алтеплаза (в дозе 0,9 мг/кг массы тела).

При исследовании влияния СД2 на течение хронических ЦВЗ в данном исследовании пациенты были обследованы до начала медицинского вмешательства по поводу сосудистого заболевания головного мозга.

Ангиореконструктивное вмешательство для профилактики инсульта: КЭАЭ и КАС были выполнены симптомным пациентам со стенозом просвета ВСА более чем 50% или асимптомным – со стенозом более 70% [41, 122, 124, 153].

КЭАЭ выполнялась у всех пациентов по классической методике. КАС (ангиопластика со стентированием) выполнена на биплановом аппарате «Innova –

3131», «GE». Диагностическую рентгеноконтрастную ангиографию выполняли по стандартной методике с использованием трансфеморального доступа по Сельдингеру до и после проведения стентирования. В качестве систем противоэмболической защиты головного мозга использовали ловушки фильтрующего типа фирмы Boston Scientific (США) и Fiber-Net (Италия). Для стентирования сонных артерий использовали саморасширяющиеся конусные нитиноловые стенты фирмы INVATEC (Италия), без покрытия, диаметрами 6–9 × 40 мм и 7–10 × 40 мм. Все пациенты во время каротидных вмешательств получали внутривенное болюсное введение гепарина для достижения системного антикоагуляционного эффекта. После проведения эндоваскулярного вмешательства назначалась двойная антиагрегантная терапия – аспирин (длительно) и клопидогрел (в течение 3 мес.). Интраоперационно совместно с проведением анестезиологического пособия, медикаментозно обеспечивались выбранный целевой уровень АД, а также тщательный контроль с поддержанием центральной гемодинамики на всех этапах операции, периоперационное управление гликемией.

Больные с СД2 получали сахароснижающую терапию в соответствии с алгоритмами оказания медицинской помощи больным СД. Эпизодом гипогликемии у больных СД, получающих сахароснижающую терапию, считался уровень глюкозы плазмы  $\leq 3,9$  ммоль/л.

### **Этическая экспертиза**

Исследование прошло экспертную оценку и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 11/14 от 19 ноября 2014 г.).

### **2.5. Статистическая обработка данных**

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения STATISTICA 10.0 (TIBCO Software Inc.).

Количественные признаки описывались с помощью среднего, стандартного отклонения, медианы и квартилей, а также минимального и максимального значений. Качественные данные представлялись в виде абсолютных частот и процентов.

Для сравнения групп по количественному признаку использовались непараметрические тесты Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни при неподтвержденных необходимых предпосылках для параметрического анализа.

Для сравнения групп по качественным признакам использовались двусторонний точный критерий Фишера и тест хи-квадрат.

Для выявления значимых прогностических факторов использовались методы логистической регрессии с расчетом отношений шансов (ОШ) и доверительных интервалов для ОШ, кроме того, для построения и тестирования прогностических моделей также применялись методы ROC-анализа и вычисление статистических характеристик тестов (чувствительность, специфичность, прогностическая точность, отношения правдоподобия). Характеристики качественных и пороговых значений количественных переменных оценивались по максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели, достижению баланса между чувствительностью и специфичностью, а также по точности и правдоподобию с использованием таблиц сопряженности.

Для оценки взаимосвязи количественных признаков между собой рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена.

В случае множественности сравнений контроль ошибки первого рода осуществлялся посредством использования апостериорных тестов или с помощью поправки Бонферрони.

Для большинства сравнений и тестов применялся двусторонний критический уровень значимости равный 0,05, для статистики Вальда в модели множественной логистической регрессии – 0,1.

## **ГЛАВА 3. Результаты исследования. Ишемические нарушения мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа**

### **3.1. Клинические характеристики пациентов с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями**

С целью изучения влияния СД2 на клинические особенности, течение острых и хронических ЦВЗ, а также и функциональный исход ИИ было выполнено исследование выраженности клинических проявлений, неврологических нарушений, проведена оценка взаимосвязи с анамнестическими и антропометрическими данными, показателями гемореологии и системы гемостаза и маркеров углеводного и липидного метаболизма с определением как классических, так и менее изученных метаболических параметров.

Клиническая характеристика пациентов представлена в Таблице 2.

Анализ структуры факторов риска инсульта среди обследованных больных выявил различия между пациентами в зависимости от наличия СД2.

Обращает на себя внимание тот факт, что во всех обследованных группах ЦВЗ сопровождалась повышенной массой тела. Так, из обследованных больных наибольшие значения ИМТ были зафиксированы у больных с ИИ на фоне СД2 и составили 32,7 [29; 36] кг/м<sup>2</sup>, в группе хронических ЦВЗ+СД2 – 30,9 [28; 34] кг/м<sup>2</sup>. У пациентов без СД в обеих обследованных группах (группы 2 и 4) медианные значения ИМТ составили 29 [27; 31] и 29 [27; 34,6] кг/м<sup>2</sup>, соответственно (Рисунок 1). Различия между группами пациентов с ИИ в зависимости от наличия СД2 достигли уровня статистической значимости.

**Таблица 2** – Клиническая характеристика обследованных групп больных с острыми и хроническими ЦВЗ (группы 1- 4).

Показатель	ИИ+СД2, n=87	ИИ без СД, n=58	p1	ХЦВЗ +СД2, n=186	ХЦВЗ без СД, n=105	p2	p3	p4
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,7 [29; 36]	29 [27; 31]	<b>0,002</b>	30,9 [28; 34]	29 [27; 34,6]	0,068	0,133	0,631
АГ (n,%)	87 (100%)	51 (87,9%)	<b>0,001</b>	186 (100%)	105 (100%)	1	1	<b>0,001</b>
Наличие ИБС (n,%)	48 (55,2%)	24 (41,4%)	0,127	56 (30%)	17 (16,2%)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	0,165
Фибрилляция предсердий (n,%)	27 (31,0%)	27 (46,6%)	0,057	21 (11,3%)	8 (7,6%)	0,674	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
ХСН (n,%)	65 (74,7%)	39 (67,2%)		119 (63,9%)	59 (56,2%)			
ХСН I ст.	43 (49,4%)	26(44,8%)	0,326	78 (41,9%)	42 (40,0%)	0,196	0,076	0,646
ХСН II ст.	22 (25,3 %)	14 (24,1%)		41 (22,0%)	17 (16,2%)			

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] или n (%).

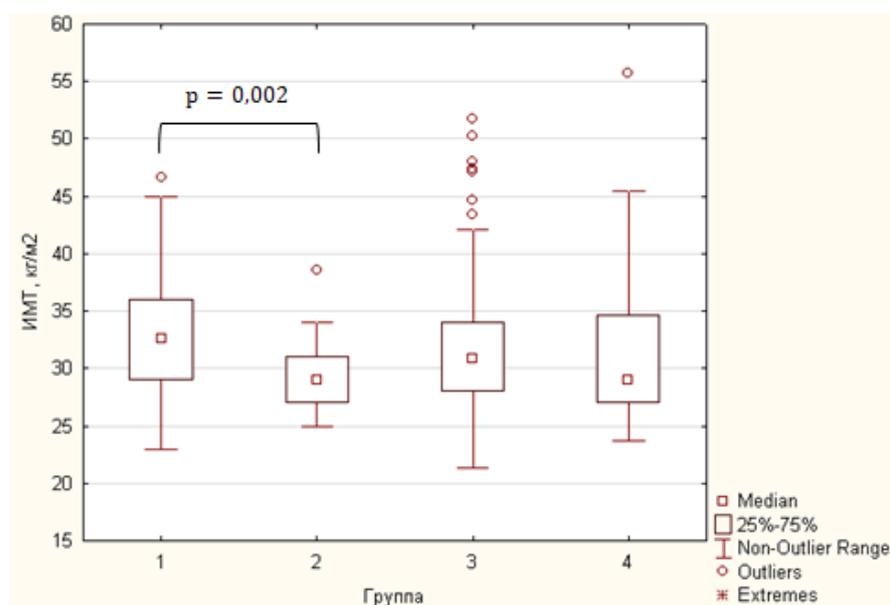
Критический уровень значимости после применения поправки Бонферрони – 0,0125.

p1 - уровень значимости различий между больными ИИ в зависимости от наличия СД2;

p2 - уровень значимости различий между больными хроническими ЦВЗ в зависимости от наличия СД2;

p3 - уровень значимости различий между больными ИИ+СД2 и хроническими ЦВЗ+СД2;

p4 - уровень значимости различий между больными ХЦВЗ+СД2 и больными ИИ без СД



**Рисунок 1** –Результаты оценки ИМТ у больных обследованных групп больных с острыми и хроническими ЦВЗ. Данные представлены в виде: медиана (□), 25–75 перцентиль (□), 10–90 перцентиль (┌ и ┐), выбросы °, экстремальные значения\*

Артериальная гипертензия была отмечена у всех (100%) больных СД2 в группах 1 и 3, у пациентов без СД в группе 2 – у 87,9%. Однако ИБС и нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий) чаще зафиксированы у пациентов с острым инсультом в группах 1 и 2 (Таблица 2).

Наибольшая частота ИБС, включая постинфарктный кардиосклероз и стабильную стенокардию напряжения 1-2 функционального класса, отмечена среди пациентов с ИИ+СД2, при этом наибольшая частота фибрилляции предсердий отмечена у больных ИИ без СД. При сравнении больных с СД2 групп 1 и 3, в зависимости от формы заболевания – острое или хроническое ЦВЗ, была отмечена большая частота ФП в группе с ИИ.

### **Факторы риска и догоспитальный статус больных ИИ**

Нами была выполнена оценка клинических и анамнестических данных больных с ИИ (Таблица 3).

**Таблица 3** – Факторы риска и догоспитальный статус пациентов с острыми НМК

Показатель	Группа 1 (ИИ и СД), n=87	Группа 2 (ИИ без СД) n=58	p
Семейный анамнез НМК	27 (31,0 %)	22 (37,9 %)	0,389
Степень: АГ (n, %):			
1	2 (2,3 %)	1 (1,7 %)	0,725
2	30 (34,5 %)	22 (38 %)	
3	55 (63,2 %)	35 (60,3 %)	
Атеросклероз БЦА (n, %)	84 (96,5 %)	48 (82,8 %)	<b>0,048</b>
Сочетание артериальной гипертонии и атеросклероза БЦА	84 (96,5 %)	48 (82,8 %)	<b>0,048</b>
Прием гипотензивной терапии	72 (82,8 %)	49 (84,5 %)	0,787
Прием статинов	31 (35,6 %)	16 (27,6 %)	0,313
Прием антиагрегантов	55 (63,2 %)	43 (74,1 %)	0,169
Прием оральных антикоагулянтов	4 (4,6 %)	3 (5,2 %)	0,869
Оценка по mRS >2 (на догоспитальном этапе)	9 (10,3 %)	5 (8,6 %)	0,734
Перенесённые НМК ранее	38 (43,7 %)	6 (10,3 %)	<b>&lt;0,001</b>
Курение, (n, %)	14 (16,1%)	13 (22,4%)	0,341
СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	32 (36,8 %)	19 (32,8 %)	0,621

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] или n (%)

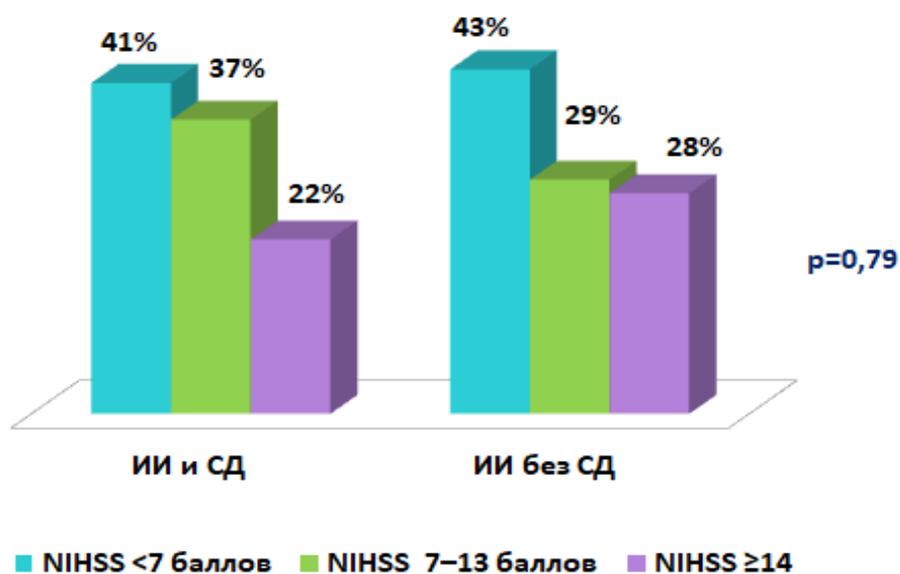
Указания на НМК в семейном анамнезе не носили значимых различий. По степени АГ различия в группах не были выявлены. У пациентов обеих групп больных с СД2 (группы 1 и 3, ИИ и хронические ЦВЗ) выявлялась АГ во всех случаях наблюдений.

При этом атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий статистически значимо чаще выявлялось у больных с ИИ при наличии СД2, чем у пациентов с ИИ без СД2: в 96,5% и 82,8% случаев, соответственно (p=0,048); сочетание атеросклероза БЦА и АГ отмечено с той же частотой. Не выявлено значимых отличий между группами больных с ИИ по частоте приема гипотензивной, гиполипидемической, антиагрегантной и антикоагулянтной терапии. Наличие в анамнезе перенесенных ранее НМК преобладало у больных СД2. Положительно на вопрос о курении пациенты ответили с сопоставимой частотой. Различия в частоте выявления СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> не

достигли уровня статистической значимости. Прием менопаузальной гормональной терапии обследованные пациентки отрицали.

### 3.2. Клиническое течение ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2 типа

Была проведена оценка тяжести инсульта в обследованных группах больных. В группе 1 чаще отмечен инсульт легкой степени тяжести (при оценке по NIHSS <7 баллов), который наблюдался у 36 (41,4%) пациентов; средней степени тяжести (по NIHSS 7–13 баллов) – у 32 (36,8%) больных; тяжелой степени (NIHSS ≥14) – у 19 (21,8%) пациентов. В группе 2 также преобладал легкий инсульт у 25 (43,1%), средней степени тяжести у – 17 (29,3%), тяжелый инсульт отмечен у 16 (27,6%) больных (Рисунок 2). Отличия между группами не достигли уровня статистической значимости ( $p=0,79$ ).



**Рисунок 2** – Тяжесть инсульта у больных ИИ в зависимости от наличия СД2

При поступлении в стационар у пациентов с тяжелым инсультом в группе 1 ИИ+СД2 нарушение сознания было диагностировано у 10 (11,5%) пациентов: кома – у 1 больного, 3 пациента – в сопоре, у 6 пациентов наблюдалось оглушение; в группе 2 ИИ без СД среди больных с тяжелым инсультом

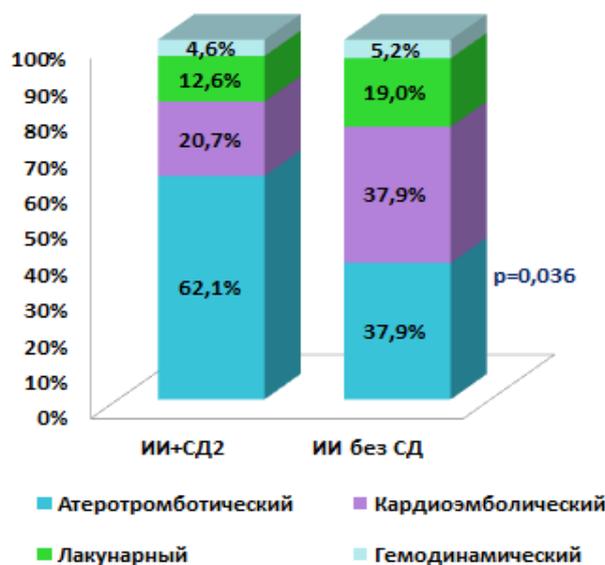
нарушение сознания отмечалось у 7 (12,1%) пациентов: кома в 1 случае, сопор отмечался у 2 больных, оглушение у 4 больных.

Определение ведущего патогенетического подтипа ИИ обнаружило статистически значимое преобладание инсульта атеротромботического генеза у больных с СД2 – в 62,1% случаев, в то время как у больных без СД атеротромботический и кардиоэмболический варианты ИИ встречались с одинаковой частотой в 37,9 % ( $p=0,036$ ) (Таблица 4, Рисунок 3).

**Таблица 4** – Подтипы ишемического инсульта

Подтип ИИ (n, %)	Группа 1 (ИИ и СД), n=87	Группа 2 (ИИ без СД), n=58	p
Атеротромботический	54 (62,1%)	22 (37,9%)	<b>0,036</b>
Кардиоэмболический	18 (20,7%)	22 (37,9%)	
Лакунарный	11 (12,6%)	11 (19%)	
Гемодинамический	4 (4,6%)	3 (5,2%)	

Примечание: данные представлены в виде n (%)



**Рисунок 3** – Распределение пациентов в группах по подтипу ИИ

В нашем исследовании при оценке исходного неврологического дефицита при поступлении в стационар в обследованных группах больных как с СД2, так и без СД не было выявлено значимо более тяжелых нарушений. При этом не была выявлена статистически значимая разница по степени тяжести инсульта в зависимости от наличия СД2 при разделении по подтипам ИИ (Таблица 5).

**Таблица 5** – Тяжесть инсульта у пациентов с различными подтипами ИИ в зависимости от наличия СД2

Подтип ИИ	(ИИ и СД), n=87	(ИИ, без СД), n=58	p
Атеротромботический, легкий ср. тяжести тяжелый	n=54	n=22	0,389
	21 (38,9%)	9 (41%)	
	20 (37%)	5 (22,7%)	
Кардиоэмболический, легкий ср. тяжести тяжелый	n=18	n=22	0,787
	7 (38,9%)	11(50%)	
	5 (27,8%)	6 (27,3%)	
Лакунарный, легкий ср. тяжести тяжелый	n=11	n=11	0,216
	6 (54,5%)	4 (36,4%)	
	5 (45,5%)	4 (36,4%)	
Гемодинамический, легкий ср. тяжести тяжелый	n=4	n=3	1
	2 (50%)	1 (33,3%)	
	2 (50%)	2 (66,7%)	
	-	3 (27,2%)	
	-	-	

Примечание: данные представлены в виде n (%)

Выраженность неврологической симптоматики у пациентов при поступлении в стационар была сопоставима в группах (Таблица 6).

**Таблица 6** – Выраженность неврологических нарушений у больных ИИ в зависимости от наличия СД2 (оценка по шкале NIHSS и Скандинавской шкале инсульта)

Показатель		Группа 1 (ИИ и СД)	Группа 2 (ИИ без СД)	p
NIHSS, баллы	при поступлении	7 [5; 12]	7 [3; 11]	0,332
	после лечения	6 [4; 10]	4 [1; 7]	<b>0,025</b>
	динамика	-1,5 [-2,5; -1]	-2 [-4; -2]	<b>0,012</b>
Скандинавская шкала инсульта, баллы.	при поступлении	44 [28; 53]	44 [26; 52]	0,773
	после лечения	48 [35; 58]	56 [49; 60]	<b>0,036</b>
	динамика	4 [1; 14]	8,5 [3; 14]	<b>0,037</b>

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]

При оценке с использованием шкалы NIHSS в группе 1 больных ИИ+СД2 и группе 2 (пациенты ИИ без СД) отмечены исходно сопоставимые баллы: (медиана составила 7 [5; 12] и 7 [3; 11] баллов, соответственно). Исходная степень неврологических нарушений по Скандинавской шкале инсульта значимо не отличалась в группах 1 и 2.

По завершении курса лечения на момент выписки из стационара выявлены лучшие показатели у больных без СД при оценке по NIHSS и Скандинавской шкале инсульта (медиана 6 [4; 10] против 4 [1; 7] баллов,  $p=0,025$  и 48 [35; 58] против 56 [49; 60] баллов, соответственно ( $p=0,036$ )).

В обеих группах в целом зарегистрирована положительная динамика. Однако у больных СД2 она была менее выраженной (Таблицы 6, 7). Так, число баллов по NIHSS в группе 1 снизилось меньше, медиана разницы баллов исходно и в конце периода наблюдения составила  $-1,5$  [ $-2,5$ ;  $-1$ ] балла, тогда как у пациентов без СД2  $-2$  [ $-4$ ;  $-2$ ] балла, ( $p=0,012$ ).

**Таблица 7** – Характер динамики изменений неврологического дефицита в зависимости от наличия СД2 с оценкой по Скандинавской шкале инсульта в конце периода наблюдения

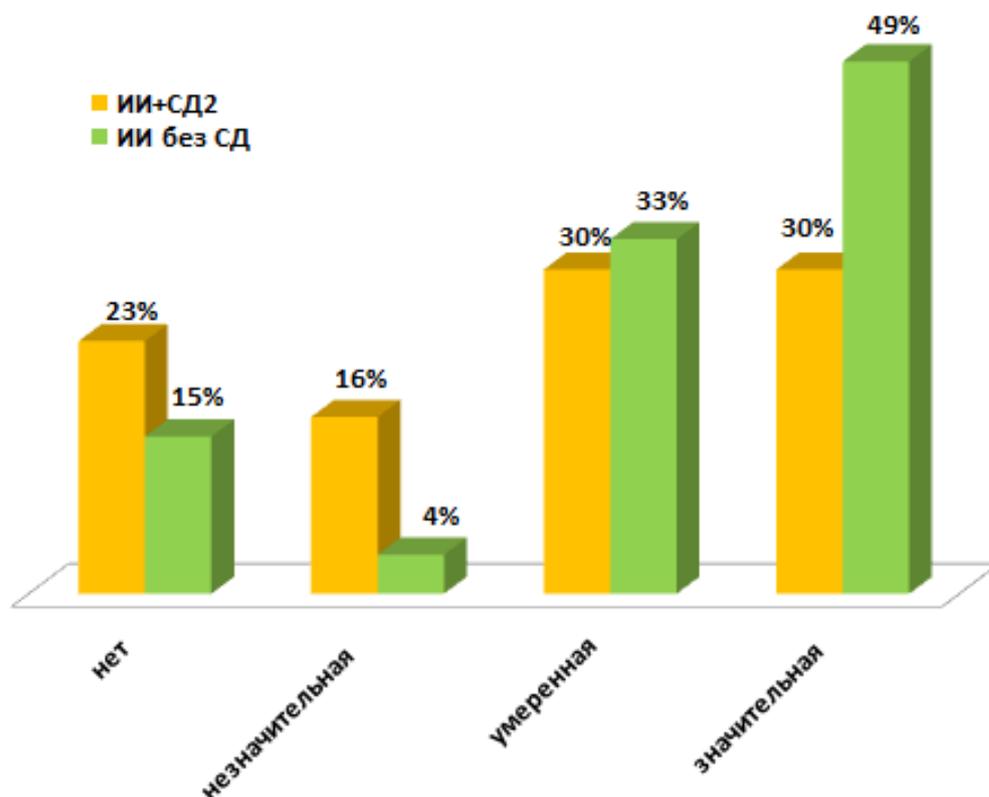
Динамика неврологических изменений	Группа 1 (ИИ и СД), n=86	Группа 2 (ИИ, без СД) n=55	p
Отсутствие улучшения или нарастание неврологического дефицита	20 (23,3%)	8 (14,5%)	<b>0,037</b>
Незначительная положительная	14 (16,3%)	2 (3,6%)	
Умеренная положительная	26 (30,2%)	18 (32,7%)	
Значительная положительная	26 (30,2%)	27 (49,1%)	

Примечание: данные представлены в виде n (%)

При использовании оценки по Скандинавской шкале инсульта также отмечена более выраженная положительная динамика в группе больных ИИ без СД. Так, медиана баллов динамики в группе 1 составила 4 [1; 14] баллов, а в группе 2 без СД – 8,5 [3; 14] ( $p=0,037$ ) (Таблица. 6). Отсутствие улучшения или нарастание неврологического дефицита чаще встречалось у больных с СД2 – в 23,3% случаев, в то время как в группе без СД – у 14,5 % пациентов (Таблица 7, Рисунок 4).

Незначительная положительная динамика отмечалась также чаще в группе больных с СД2 – у 16,3% пациентов против 3,6% у больных без СД. Умеренная динамика (от 3 до 9 баллов) зафиксирована у 30,2% пациентов с СД2 и у 32,7 % у больных без СД. Значительная динамика (10 и более баллов) в группе больных с

СД2 у 30,2% пациентов против 49,1% в группе больных без СД, ( $p=0,037$ ) (учитывались данные выживших пациентов). В числе обследованных больных зафиксировано 4 летальных исхода: 1 пациент в группе 1 (отек головного мозга) и 3 пациента в группе 2 (отек мозга в 2 случаях, тромбоэмболия легочной артерии у 1 больного).



**Рисунок 4** – Характер динамики (наличие и выраженность улучшения) неврологического дефицита с оценкой по Скандинавской шкале инсульта в зависимости от наличия СД2

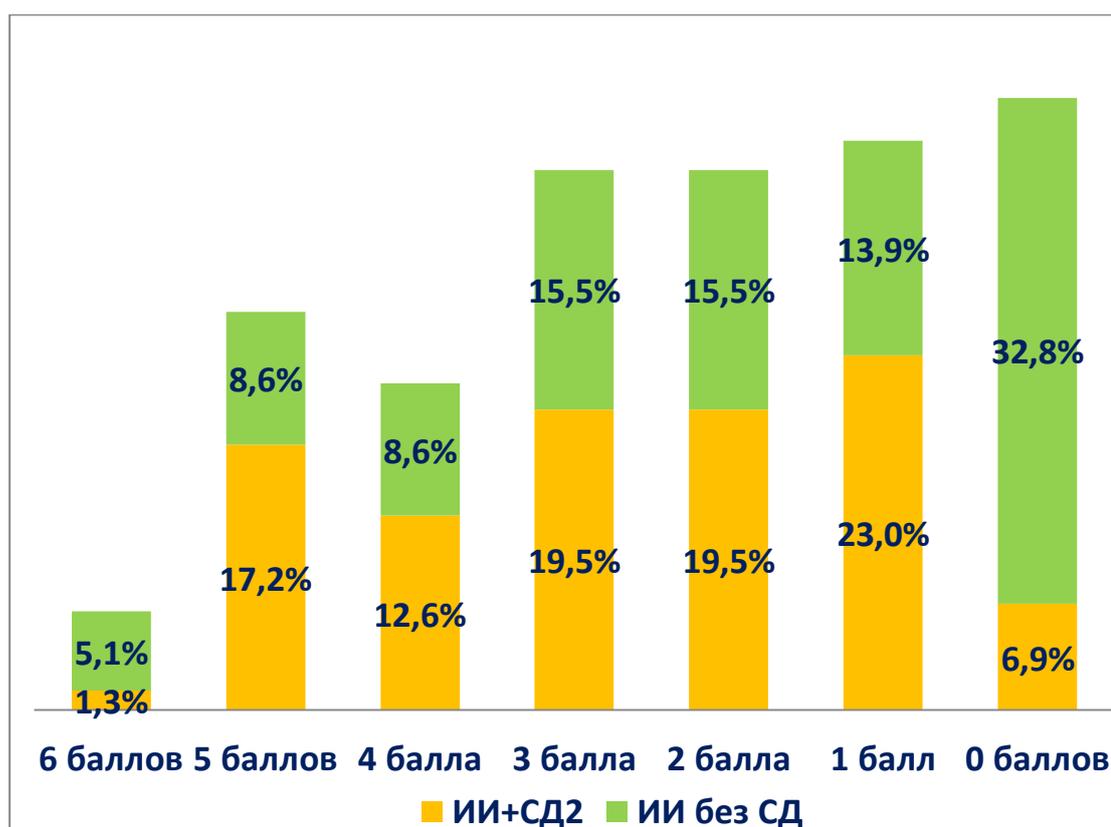
Важнейшей характеристикой течения острых НМК является функциональный исход. При оценке по модифицированной шкале Рэнкина в конце курса лечения также лучшие результаты отмечены в группе пациентов без СД; учитывались как выжившие, так и умершие пациенты. (Таблицы 8, 9, Рисунок 5).

**Таблица 8** – Оценка нарушений жизнедеятельности больных ИИ

Показатель	Группа 1 (ИИ и СД)	Группа 2 (ИИ без СД)	p
Индекс Бартель			
исходно	52,5 [20; 80]	75 [5; 90]	0,980
после лечения	70 [50; 90]	85 [80; 100]	<b>0,007</b>
динамика	12,5 [0; 27,5]	10 [5; 20]	0,980
Модифицированная шкала Рэнкина			
после лечения	3 [1; 4]	2 [0; 3]	<b>0,019</b>

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]

Так, в группе 1 (ИИ+СД2) медиана составила 3 [1; 4] баллов, в группе 2 (без СД) 2 [0; 3] балла, ( $p=0,019$ ). При этом 50,6% больных группы 1 имели в конце периода наблюдения от 3 баллов по модифицированной шкале Рэнкина, тогда как в группе 2 – 29,3 % больных. Следует отметить, что 0 баллов в конце лечения выявлено у 6,9 % больных СД2 и 32,8 % больных без СД (Таблица 9, Рисунок 5).



**Рисунок 5** – Распределение пациентов (%) в группах с ИИ по модифицированной шкале Рэнкина в конце периода наблюдения

При использовании индекса Бартель исходно степень независимости не отличалась в группах, но по завершении курса лечения медианные значения

составили у больных групп с СД2 и без такового 70 [50; 90] баллов против 85 [80; 100] баллов, соответственно ( $p=0,007$ ) (Таблица 8).

**Таблица 9** – Распределение пациентов в группах по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) в конце периода наблюдения

mRS, баллы	0	1	2	3	4	5	6
Группа 1	6,9%	23%	19,5%	19,5%	12,6%	17,2%	1,3%
Группа 2	32,8%	13,9%	15,5%	15,5%	8,6%	8,6%	5,1%

Примечание: данные представлены в виде %

Особый интерес представляло рассмотрение вопроса поражения вещества мозга у больных с ИИ. Количество очагов поражения вещества мозга и их размеры, выявленные при нейровизуализации, в группах статистически значимо не отличалась (Таблица 10). Пациенты обеих групп ИИ были сопоставимы по латерализации и локализации очаговых изменений.

**Таблица 10** – Количество очагов поражения вещества мозга и их размеры (МРТ – визуализация) у пациентов с ИИ

Показатель	Группа 1 (ИИ + СД), n=87	Группа 2 (ИИ, без СД), n=58	p
Количество очагов изменений один очаг два и более	67 (77,0%) 20 (23,0%)	45 (77,6%) 13 (22,4%)	1
Малые глубинные инфаркты Средние инфаркты Большие инфаркты Обширные инфаркты	48 (55,2%) 19 (21,8%) 18 (20,7%) 2 (2,3%)	31 (53,4%) 14 (24,1%) 8 (13,8%) 5 (8,6%)	0,273

Примечание: данные представлены в виде n (%)

У пациентов группы 1 в преобладающем числе наблюдений у 67 (77,0%) больных был выявлен один очаг поражения головного мозга, два и более – у 20 (23,0%) больных. В группе 2 – один очаг выявлен у 45 (77,6%), два и более у 13 (22,4%) больных,  $p = 1$ . При этом преобладали очаги малого и среднего размера: малые инфаркты встречались у 48 (55,2%) больных, средние – у 19 (21,8%), большие – у 18 (20,7%), а обширные инфаркты были выявлены у 2 (2,3%) пациентов первой группы. У больных без СД малые инфаркты отмечены у 31 (53,4%), средние – у 14 (24,1%), большие – у 8 (13,8%), обширные – у 5 (8,6%) больных,  $p= 0,273$ .

К обширным были отнесены инфаркты, которые распространялись на весь бассейн артерий данной сосудистой системы; к большим – инфаркты, распространяющиеся на весь бассейн одной из церебральных артерий, а также крупные инфаркты, распространяющиеся на бассейны нескольких ветвей церебральных артерий; к средним – инфаркты, локализующиеся в пределах бассейна отдельных ветвей этих артерий. К малым инфарктам были отнесены инфаркты величиной от нескольких мм до 1 см.

### **3.3. Состояние брахиоцефальных артерий у пациентов с ишемическими инсультами и сахарным диабетом 2 типа**

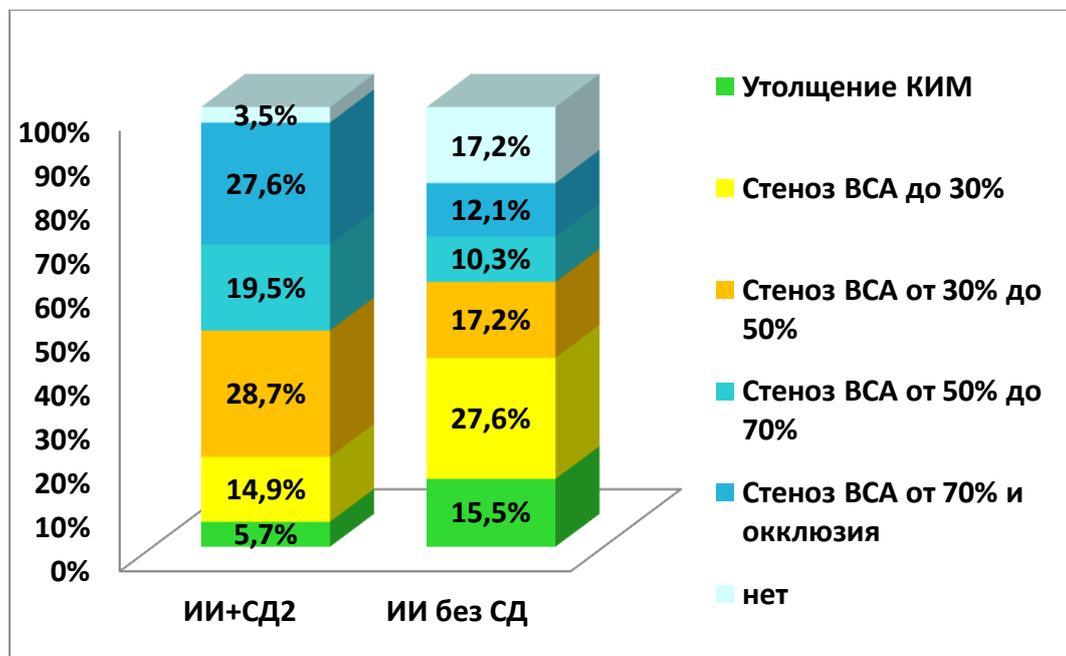
При дуплексном ультразвуковом исследовании состояния брахиоцефальных артерий были оценены частота, степень и распространённость атеросклеротического процесса у обследованной когорты больных. У больных СД2 развитие ИИ происходило на фоне наличия атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, но и при более частом присутствии стеноза ВСА от 70% (в 27,6% vs. 12,1%) (Таблица 11, Рисунок 6). При этом наличие стеноза от 60% выявлено в группах 1 и 2 у 47,1% и 22,4% больных, соответственно ( $p=0,003$ ).

Распространенность атеросклеротического процесса с вовлечением различных бассейнов также была выражена в большей степени у пациентов группы ИИ+СД2. Одностороннее поражение ВСА реже отмечалось в группе 1 – 28,7% vs. 36,2% в группе 2, двустороннее – 34,5% vs. 37,9% в группах 1 и 2 соответственно, а сочетанное поражение ВСА и позвоночной артерии (ПА) значимо чаще выявлено у больных СД2, чем у пациентов без СД, в 33,3% и 8,6% соответственно в 1-ой и 2-ой группах ( $p=0,006$ ).

**Таблица 11** – Наличие, выраженность и распространенность атеросклеротического поражения БЦА у больных с ИИ

Параметры	Группа 1 ИИ и СД, n=87	Группа 2 ИИ без СД, n=58	p
Наличие признаков АС			
Выявлен АС	84 (96,5%)	48 (82,8%)	<b>0,007</b>
Выраженность АС			
Утолщение КИМ	5 (5,7%)	9 (15,5%)	<b>0,008</b>
Стеноз ВСА до 30%	13 (14,9%)	16 (27,6%)	
Стеноз ВСА от 30% до 50%	25 (28,7%)	10 (17,2%)	
Стеноз ВСА от 50% до 70%	17 (19,5%)	6 (10,3%)	
Стеноз ВСА от 70% и окклюзия	24 (27,6%)	7 (12,1%)	<b>0,003</b>
стеноз ВСА от 60%	41 (47,1%)	13 (22,4%)	
Распространенность АС			
Одностороннее поражение ВСА	25 (28,7%)	21 (36,2%)	<b>0,006</b>
Двустороннее поражение ВСА	30 (34,5%)	22 (37,9%)	
Сочетанное поражение ВСА и ПА	29 (33,3%)	5 (8,6%)	

Примечание: данные представлены в виде n (%)



**Рисунок 6** – Выраженность атеросклеротического поражения ВСА у обследованных больных с ИИ в зависимости от наличия СД2

Нами была выполнена оценка вероятности выявления стенозов ВСА от 50% и выше в зависимости от наличия СД2. Отношение шансов выявления стеноза ВСА от 50% у больных с ИИ составило 3,09 при наличии СД2 (Таблица 12).

**Таблица 12** – Отношение шансов выявления стенозов ВСА у больных ИИ в зависимости от наличия СД2

Стеноз	ИИ+СД, n	ИИ без СД, n	ОШ	95% ДИ ОШ		p
≥50%	41/87	13/58	3,09	1,46	6,51	<b>0,003</b>
≥60%	41/87	13/58	3,09	1,46	6,51	<b>0,003</b>
≥70%	24/87	7/58	2,78	1,11	6,96	<b>0,038</b>

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

### **3.4. Метаболические параметры у больных с цереброваскулярной патологией**

Особый метаболический статус наших пациентов проявился в развитии инсульта у больных СД2 на фоне повышения уровня  $HbA_{1c}$  и гипергликемии, дислипидемии и повышения такого маркера воспаления, как СРБ. Помимо классических маркеров метаболизма нами были исследованы также параметры, отражающие нарушение обмена углеводов и липидов, такие как индекс триглицериды-глюкоза и уровень циркулирующих КПП, которые также были выше у больных ИИ при наличии СД2 (Таблицы 13 и 14). Кетонурии у обследованных пациентов выявлено не было.

Таблица 13 – Биохимические параметры больных с острыми и хроническими ЦВЗ

Показатель	Группа 1 ИИ+СД2	Группа 2 ИИ без СД,	p1	Группа 3 ХЦВЗ +СД2,	Группа 4 ХЦВЗ без СД,	p2	p3	p4
Глюкоза плазмы, ммоль/л	9,1 [7,1; 12]	5,6 [5,1; 6,1]	<b>&lt;0,001</b>	7,4 [6,3; 8,4]	5,6 [5,3; 6]	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
НbA <sub>1c</sub> , %	7,8 [6,8; 9,6]	-	-	7,3 [6,7; 8,4]	5,6 [5,4; 5,9]	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,008</b>	-
ОХС, ммоль/л	6,3 [5,6; 7,5]	6,6 [5,9; 7,1]	0,909	6 [4,7; 7]	5,9 [4,9; 6,7]	0,583	0,095	<b>0,004</b>
ЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,3; 3,6]	2,9 [2,3; 3,1]	0,89	2,4 [1,7; 3,2]	2,1 [1,3; 3,0]	0,196	0,017	<b>&lt;0,001</b>
ЛПВП, ммоль/л	2 [1,5; 2,3]	1,7 [1,5; 2,2]	0,254	1,6 [1,3; 2]	2,1 [1,7; 2,4]	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,063</b>
Триглицериды, ммоль/л	1,5 [1,1; 2,3]	1,5 [1,1; 1,8]	0,501	1,9 [1,3; 2,9]	1,4 [1; 2,2]	<b>0,004</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
ИТГ	5 [4,8; 5,2]	4,7 [4,6; 4,9]	<b>&lt;0,001</b>	5 [4,8; 5,2]	4,7 [4,5; 4,8]	<b>&lt;0,001</b>	0,557	<b>&lt;0,001</b>

Примечание. Данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] или n (%).

Критический уровень значимости после применения поправки Бонферрони – 0,0125.

p1 - уровень значимости различий между больными с ИИ в зависимости от наличия СД2;

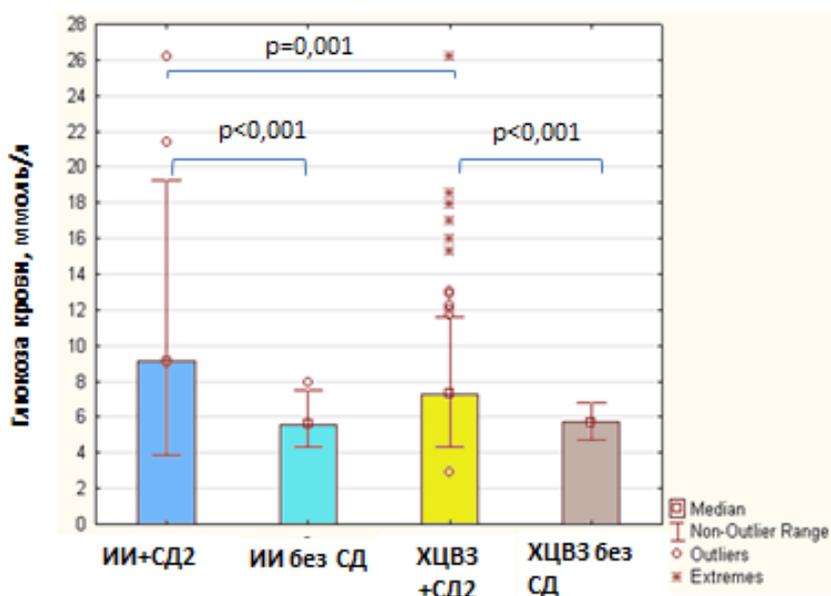
p2 - уровень значимости различий между больными хроническими ЦВЗ в зависимости от наличия СД2;

p3 - уровень значимости различий между больными ИИ+СД2 и хроническими ЦВЗ+СД2;

p4 - уровень значимости различий между больными ХЦВЗ+СД2 и больными ИИ без СД

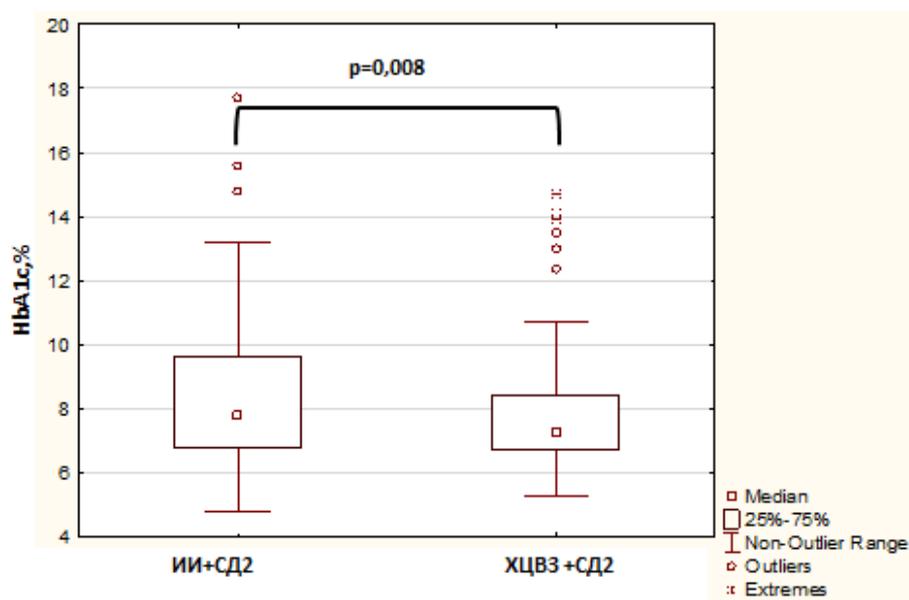
Острые НМК по ишемическому типу у больных СД2 произошли на фоне повышения уровня  $HbA_{1c}$  (медиана 7,8 [6,8; 9,6] %, среднее  $8,4 \pm 2,4\%$ ) и, в целом, сопровождались гипергликемией (первое определение в ходе госпитализации): медиана 9,1 [7,1; 12] ммоль/л, среднее значение  $10,1 \pm 3,9$  ммоль/л, в диапазоне от 3,9 до 26,3 ммоль/л).

У больных с хроническими ЦВЗ и СД2 отмечены в целом умеренно повышенные значения гликемии натощак: медиана 7,4 [6,3; 8,4] ммоль/л, среднее значение 7,9 ммоль/л, в диапазоне от 2,9 до 26,2 ммоль/л, для  $HbA_{1c}$  медиана составила 7,3 [6,7; 8,4] %, среднее значение  $7,7 \pm 1,7$  %.



**Рисунок 7** – Результаты определения уровня глюкозы крови у больных с ЦВЗ в зависимости от наличия СД2. Данные представлены в виде: медиана (□), 25–75 перцентиль (□), 10–90 перцентиль (┌ и ┐), выбросы °, экстремальные значения\*

При сравнении параметров углеводного обмена отмечено, что развитие инсульта у больных СД2 произошло на фоне худшего гликемического контроля – повышения уровня  $HbA_{1c}$  и сопровождалось гипергликемией (Рисунки 7 и 8).



**Рисунок 8** – Уровень HbA<sub>1c</sub> у пациентов с СД2 в зависимости от формы ЦВЗ. Данные представлены в виде: медиана (□), 25–75 перцентиль (□), 10–90 перцентиль (┌ и ┐), выбросы °, экстремальные значения\*

Помимо классических параметров, был исследован уровень циркулирующих КПП у пациентов с ИИ, хроническими ЦВЗ и в группе контроля. Значения КПП у больных ИИ+СД2 превышали таковые в группе больных ИИ без СД: медиана составила 650 [580; 750] нг/мл против 410 [360; 495] нг/мл, соответственно,  $p < 0,001$ . У больных хроническими ЦВЗ и СД2 уровень КПП был ниже, чем у больных с ИИ+СД2, но выше, чем у больных хроническими ЦВЗ без СД: 475 [360; 575] и 300 [280; 380], соответственно. В группе контроля уровень КПП составил 255 [210; 300] нг/мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с группами больных ЦВЗ (Таблица 14, Рисунок 9).

**Таблица 14** – Результаты исследования уровня циркулирующих КПГ у больных с в зависимости от наличия СД2 по сравнению с группой контроля

	ИИ+СД	ИИ без СД	ХЦВЗ+СД,	ХЦВЗ без СД	гр. контроля	p
КПГ, нг/мл	650 [580; 750] ## p<0,001	410 [360; 495] #p<0,001 ###p<0,001	475 [360; 575] ** p<0,001	300 [280; 380] * p<0,001 ***p<0,001	255 [210; 300]	p<0,001

Примечание: p – уровень значимости при сравнении групп.

Критический уровень значимости после применения поправки Бонферрони – 0,0083.

# – уровень значимости различий между группами ИИ+СД2 и ИИ без СД2;

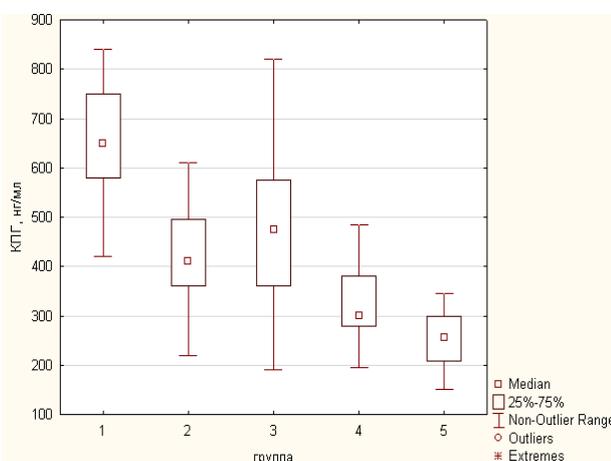
## – уровень значимости различий между группой больных с ИИ+СД2 и группой контроля;

### – уровень значимости различий между группой больных ИИ без СД и группой контроля.

\* – уровень значимости различий между группами ХЦВЗ + СД2 и ХЦВЗ без СД;

\*\* – уровень значимости различий между группами ХЦВЗ + СД2 и группой контроля,

\*\*\* – уровень значимости различий между группами ХЦВЗ без СД и группой контроля



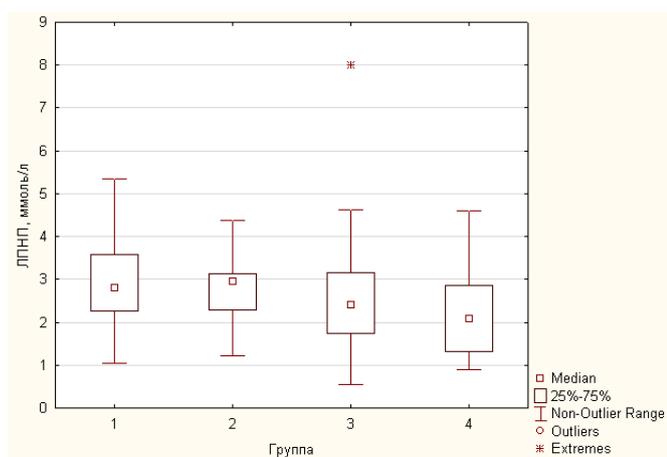
**Рисунок 9** – Результаты определения циркулирующих КПГ у больных с ИИ и ХЦВЗ в зависимости от наличия СД2

Примечание: 1- ИИ+СД2; 2 - ИИ без СД; 3 - ХЦВЗ +СД2; 3 - ХЦВЗ без СД; 5 – группа контроля. Данные представлены в виде: медиана (□), 25–75 перцентиль (□), 10–90 перцентиль (T и L) выбросы °, экстремальные значения\*

При этом развитие острого НМК сопровождалось инсулинорезистентностью в обеих группах больных. Медианные значения ИТГ были повышены у больных с ИИ как с СД2, так и без СД: 5 [4,8; 5,2] и 4,7 [4,6;

4,9], соответственно, статистически значимо большее значение отмечено в группе 1 (Таблица 13).

Важным аспектом изучения метаболических изменений у больных ЦВЗ явилось определение показателей липидного обмена. В группах больных с ИИ+СД2 и без СД2 они значимо не отличались, развитие НМК происходило на фоне повышения общего холестерина (ОХС) и ЛПНП (Таблица 13, Рисунок 10). Указания на прием статинов до развития НМК у пациентов обеих групп имели место с сопоставимой частотой.



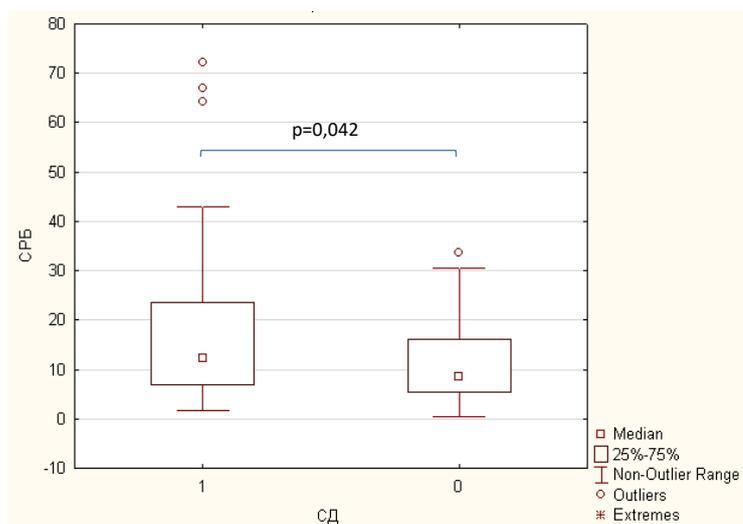
**Рисунок 10** – Результаты определения уровня ЛПНП у больных с ЦВЗ в зависимости от наличия СД2. Данные представлены в виде: медиана (□), 25–75 перцентиль (□), 10–90 перцентиль (┌ и ┐) выбросы °, экстремальные значения\*

При анализе результатов липидограммы у больных СД2 в зависимости от острой или хронической формы ЦВЗ получены статистически значимые отличия. Показатели ЛПВП у больных ИИ в зависимости от наличия СД2 не достигли значимых различий, однако у больных хроническими ЦВЗ этот показатель был ниже при наличии СД2: 1,6 [1,3; 2] ммоль/л и 2,1 [1,7; 2,4] ммоль/л соответственно ( $p < 0,001$ ).

Аналогичные результаты получены при оценке уровня триглицеридов. При отсутствии значимых различий у больных ИИ наибольшие значения результата определения триглицеридов отмечены у больных хроническими ЦВЗ и СД2 (1,9 [1,3; 2,9] ммоль/л).

СРБ – чувствительный маркер воспаления и тканевого повреждения, был повышен в обеих группах больных с острыми НМК, однако более существенно в

группе больных с СД2 (медиана составила 12,2 [6,8; 23,6] мг/л против 8,5 [5,4; 16] мг/л у пациентов с ИИ без СД,  $p=0,042$ ) (Рисунок 11).



**Рисунок 11** – Результаты определения уровня СРБ (мг/л) у больных с ИИ в зависимости от наличия СД2. Данные представлены в виде: медиана ( $\square$ ), 25–75 перцентиль ( $\square$ ), 10–90 перцентиль ( $\top$  и  $\perp$ ) выбросы  $\circ$ , экстремальные значения\*

Для оценки влияния длительности заболевания и качества гликемического контроля на клиническое течение острых НМК проведен анализ результатов, полученных при комплексном клинико-лабораторном и инструментальном исследовании пациентов с ИИ и СД2.

**Таблица 15** – Анамнестические сведения пациентов с ИИ и СД2.

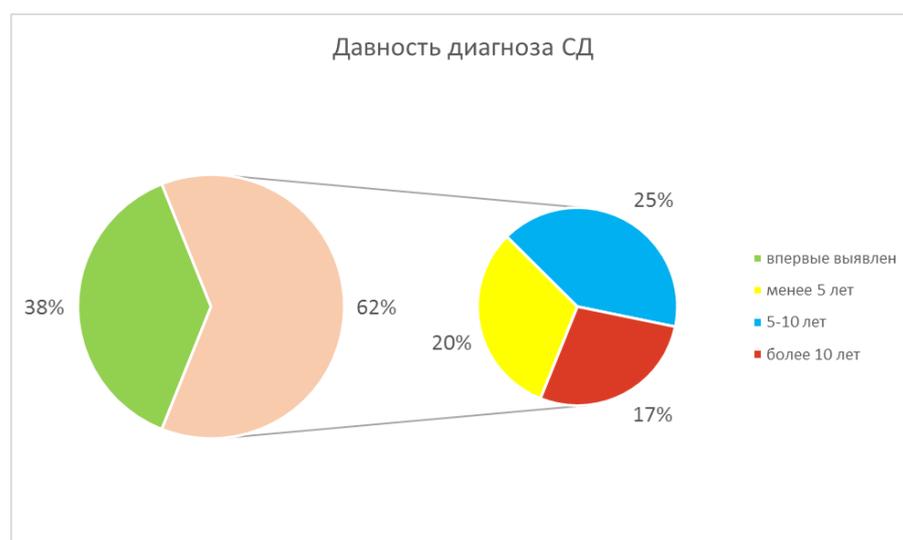
Показатель	
Впервые выявленный СД2, n (%)	33 (37,9%)
Диагностированный ранее СД2, n (%)	54 (62,1%)
Длительность СД2, лет	5 [0; 8]
Прием сахароснижающей терапии до инсульта, n (%)	50 (57,5%)

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] или n (%)

Длительность заболевания СД2 составила 5 [0; 8] лет для всех пациентов группы 1. Длительность заболевания <5 лет отмечена у 17 (19,6%) больных,  $\geq 5$  и  $\leq 10$  лет – у 22 (25,3%) больных, >10 лет – у 15 (17,2%) группы 1. Среди обследованных пациентов с ИИ и СД2 было 33 (37,9%) больных с не

диагностированным ранее СД. Диагноз СД этим пациентам был впервые поставлен уже после развития ИИ.

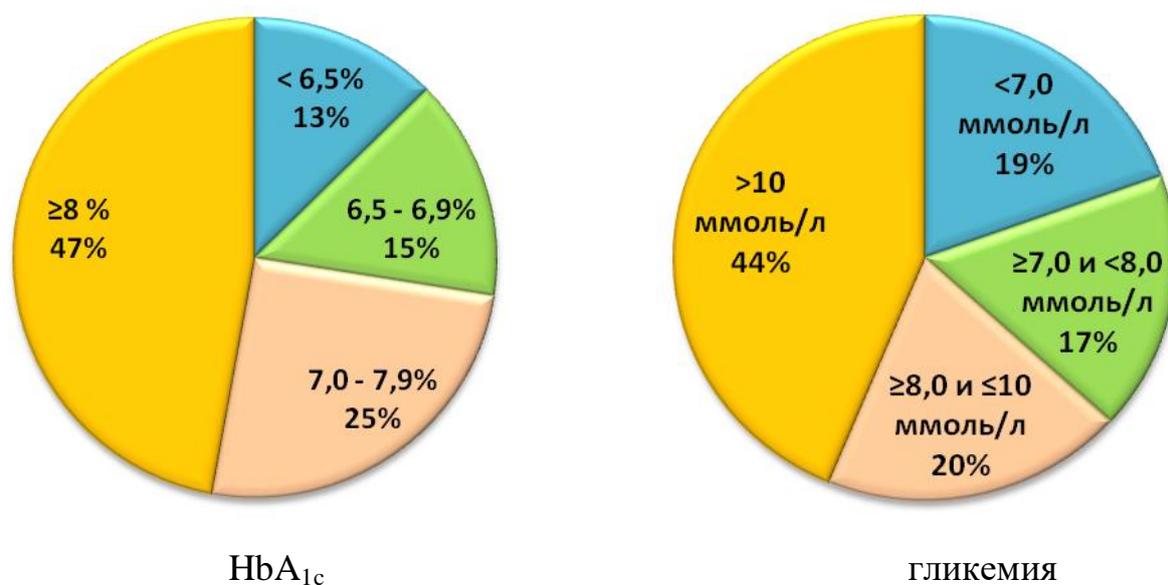
Длительность анамнеза выявленного ранее СД составила 7,5 [5; 10] лет. Из числа больных с известным ранее СД анамнез <5 лет отмечался у 17/54 (31,5%) больных,  $\geq 5$  и  $\leq 10$  лет – у 22/54 (40,7%) больных, >10 лет – у 15/54 (27,8%) больных с известным анамнезом СД<sub>2</sub>. (Рисунок 12).



**Рисунок 12** – Распределение больных ИИ+СД<sub>2</sub> в зависимости от длительности анамнеза СД. Результаты приведены в долях от общего числа больных группы 1

Уровень гликемии при поступлении в стационар в группе СД<sub>2</sub>  $\leq 7,0$  ммоль/л был выявлен у 17 (19,5%) больных, в интервале  $\geq 7,0$  - <8,0 ммоль/л – у 15 (17,2%) больных,  $\geq 8,0$  ммоль/л и  $\leq 10$  – у 17 (19,5%) больных, свыше 10 ммоль/л – у 38 (43,8%).

Уровень HbA<sub>1c</sub> <6,5% определялся у 11 (12,6%) пациентов, от  $\geq 6,5$  и  $\leq 6,9\%$  – у 13 (14,9%), от  $\geq 7,0$  и  $\leq 7,9\%$  – у 22 (25,3%),  $\geq 8\%$  – у 41 (47,1%) пациентов. Таким образом, повышение уровня HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7\%$  было выявлено суммарно у 63 (72,4%) пациентов (Рисунок 13).



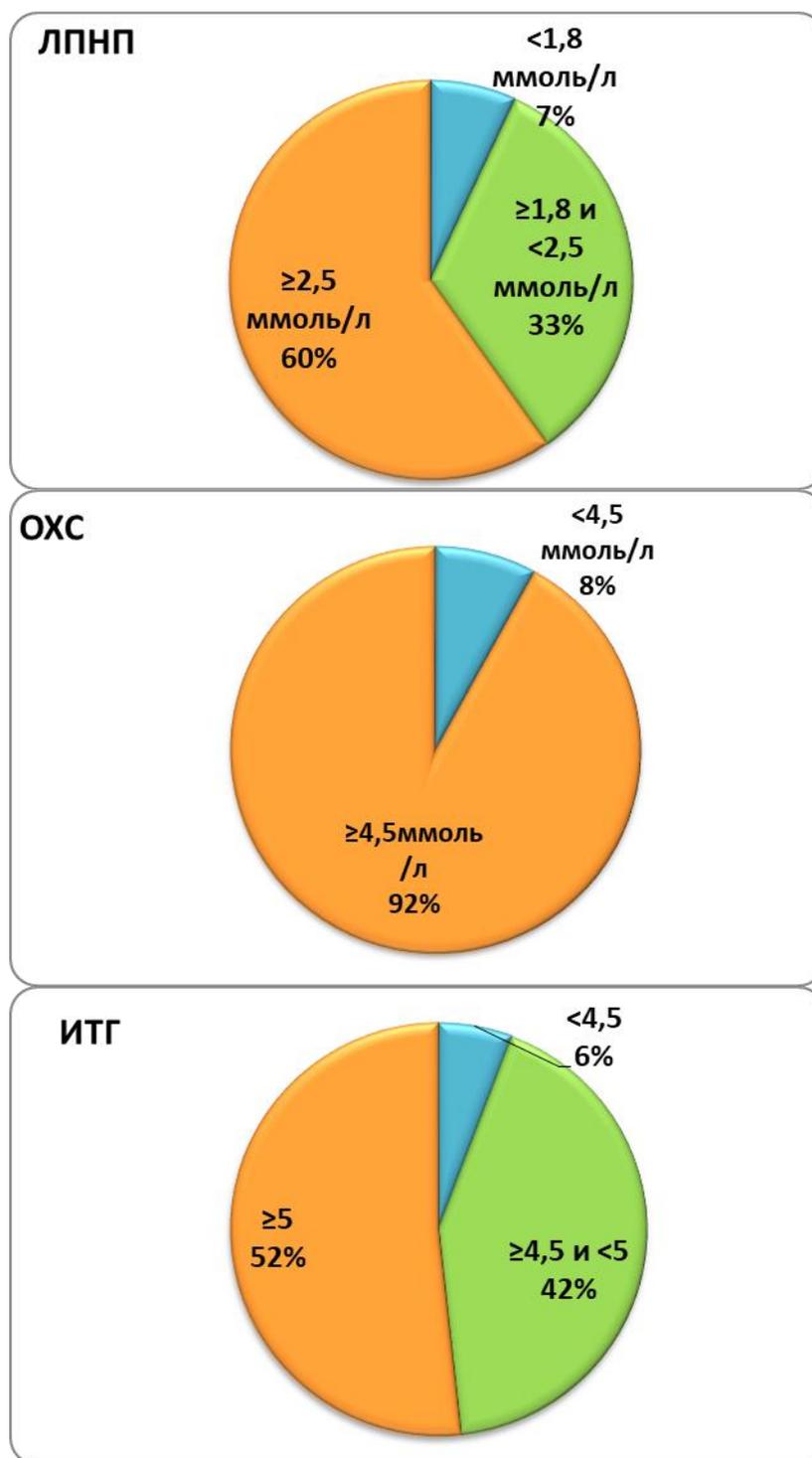
**Рисунок 13** – Распределение пациентов ИИ +СД2 по уровню HbA<sub>1c</sub> и гликемии при поступлении

У 6 (6,9%) % больных со стойкой гипергликемией в конце острого периода НМК диагностирован впервые выявленный СД2 с уровнем HbA<sub>1c</sub>  $< 6,5\%$ . Показательно, что дебют СД совпал с острым НМК.

На основании данных анамнеза, из числа пациентов с выявленным ранее СД2, сахароснижающую терапию получали 50 (92,6%) больных, а 4 (7,4%) не принимали препараты. В целом из группы 1 сахароснижающую терапию перед развитием острого НМК получали 50 (57,5%) больных, а 37 (42,5%) пациентов лечение по поводу СД2 не получали.

Скорость СКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> отмечена у 32 (36,8 %); медиана в группе составила 63,3 [52,5; 75,5] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Как было отмечено выше, показатели ОХС, ЛПНП и ИТГ были повышены у больных с ИИ+СД2 (Таблица 12), распределение результатов внутри группы ИИ+СД2 показано на Рисунке 14. Представленные результаты отражают нарушения липидного обмена и наличие ИР у подавляющего числа больных острыми НМК и СД2.



**Рисунок 14** – Распределение пациентов с ИИ и СД2 по уровню ЛПНП, ОХС и ИТГ

Среди больных ИИ+СД 2 нами проведен анализ взаимосвязи исследованных параметров метаболизма глюкозы (Таблица 16). Длительность анамнеза СД у больных ИИ была связана с уровнем  $HbA_{1c}$ , что отражает длительный период гипергликемии. Выявлена корреляционная связь между уровнем гликемии и  $HbA_{1c}$  ( $r=0,519$ ), что подтверждает, что развитие ИИ

произошло на фоне хронической гипергликемии, а не явилось лишь следствием стресса, предопределившего повышение глюкозы крови на фоне ОНМК.

**Таблица 16** – Оценка взаимосвязи клинико-метаболических маркеров у больных ИИ и СД2. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена

	Возраст, годы	Длительность СД, годы	Гликемия при поступлении, ммоль/л	HbA <sub>1c</sub> , %	КПГ, нг/мл
Возраст, годы	–	0,180	0,144	0,058	0,078
Длительность СД, годы	0,180	–	0,098	<b>0,356*</b>	0,165
Гликемия при поступлении, ммоль/л	-0,144	0,098	–	<b>0,519*</b>	0,180
HbA <sub>1c</sub> , %	0,058	<b>0,356*</b>	<b>0,519*</b>	–	<b>0,299*</b>
КПГ, нг/мл	0,078	0,165	0,180	<b>0,299*</b>	–

Примечание: \* – уровень статистической значимости (p) <0,05

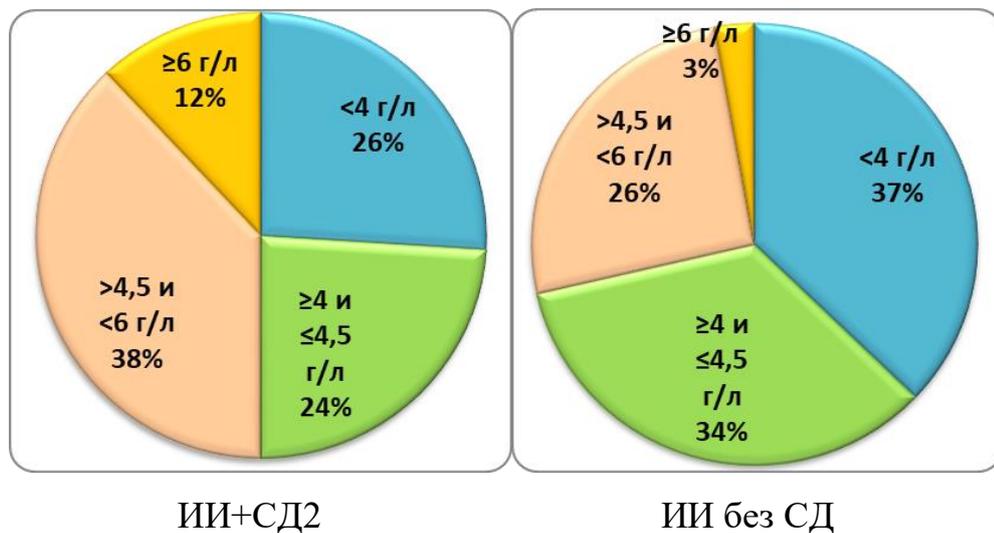
### 3.5. Влияние сахарного диабета 2 типа на состояние гемореологии и системы гемостаза у больных с цереброваскулярными заболеваниями

#### 3.5.1. Оценка параметров гемореологии и системы гемостаза у больных с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа

Особый вклад в генезе ЦВЗ имеют различные нарушения гемореологии и гемостаза. Показана также роль СД в изменении состояния этих систем крови. Нами было проведено детальное исследование основных параметров гемореологии и гемостаза у больных с сочетанной цереброваскулярной патологией и СД2.

В ходе настоящего исследования получены статистически значимые различия по результатам оценки содержания фибриногена, D-димеров, ФА, ИФ, активности пламиногена и уровня тканевого активатора пламиногена (t-РА) у больных с острыми и хроническими ЦВЗ в зависимости от наличия СД2.

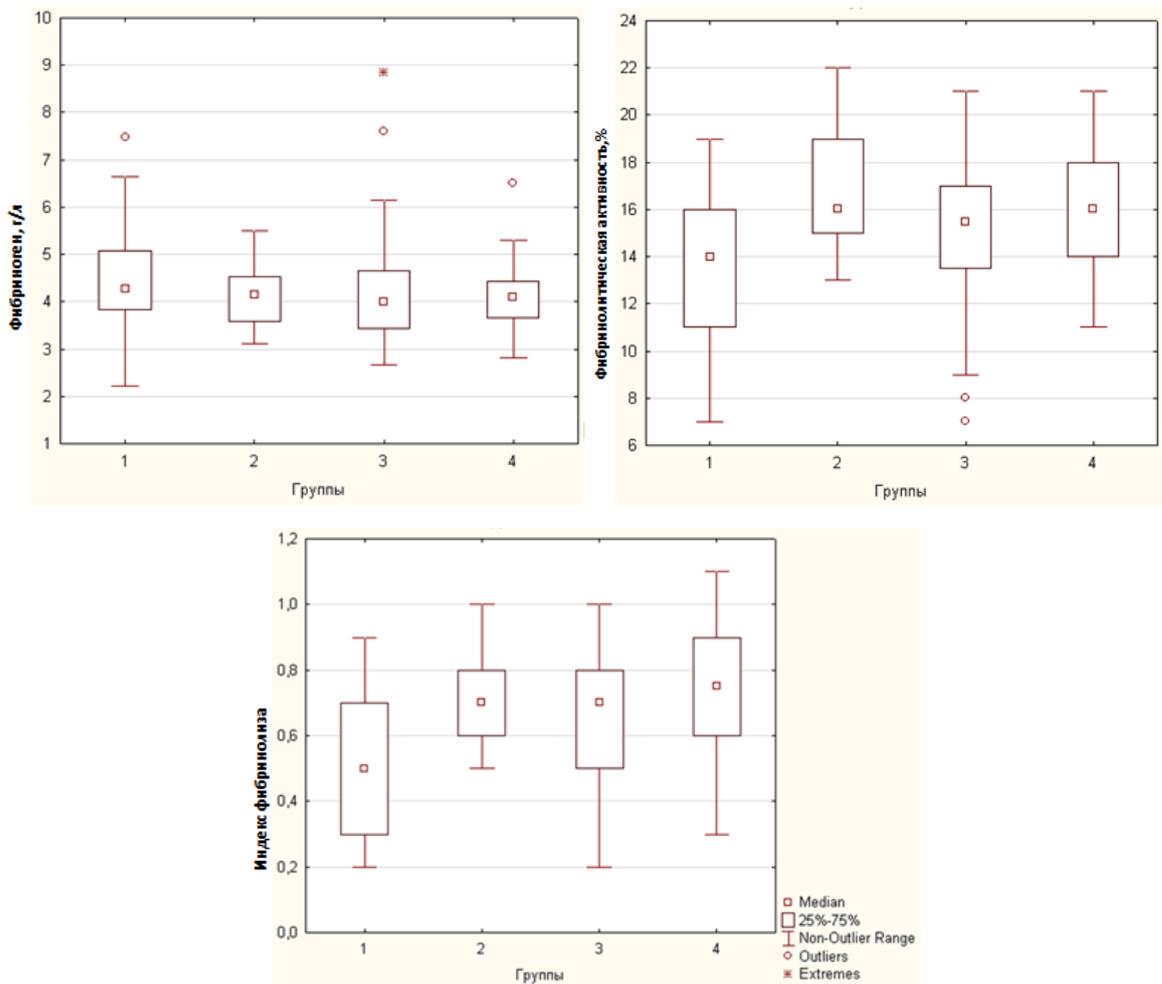
При исследовании АДФ- и адреналин- индуцированной агрегации тромбоцитов (АТ) выявлено, что у пациентов с ЦВЗ и СД2 уровень АТ был выше, чем в группах без СД2, но при этом значительно не превышал референсных значений. Значения гематокрита были значимо выше у пациентов с острым ИИ, без статистически значимой разницы в зависимости от наличия СД2. Уровень фибриногена был существенно повышен у пациентов с ИИ и СД2, медиана составила 4,5 [3,8; 5,1] г/л против 4,1 [3,6; 4,5] г/л у больных ИИ без СД (Таблица 17, Рисунки 15,16). Доля больных с уровнем фибриногена выше 6 г/л составила 12% в группе 1 и 3% в группе 2.



**Рисунок 15** – Распределение пациентов по уровню фибриногена у больных ИИ в зависимости от наличия СД2

Оценка полученных результатов позволяет заключить, что во всех обследованных группах больных ЦВЗ отмечено угнетение фибринолиза с максимальной выраженностью изменений ИИ и СД2. Наименьшие значения фибринолитической активности, активности плазминогена зафиксированы у больных ИИ на фоне СД2. Так, фибринолитическая активность составила у больных ИИ 14 [11; 16] % на фоне СД2 против 16 [15; 19] % без СД,  $p < 0,001$ . В группах хронических ЦВЗ: 15 [13; 17] % у больных СД2 при 16,2 [14; 18] % у пациентов без СД ( $p = 0,002$ ), активность плазминогена у больных ИИ на фоне СД2 56 [47; 59] % против 65 [49; 69] % без СД ( $p = 0,002$ ). Различия уровня t-РА достигли наибольшей значимости при сравнении групп 3 и 4 ( $p = 0,003$ ). В группах

хронических ЦВЗ также выявлены значимые отличия по показателям ФА (Рисунок 16). Индекс фибринолиза был снижен во всех обследованных группах больных с ЦВЗ, но наименьшие значения отмечены у больных СД2 и ИИ: медиана 0,5 [0,3; 0,7], тогда как у пациентов ИИ без СД показатель был статистически значимо выше: медиана 0,7 [0,6; 0,8] ( $p < 0,001$ ). У больных хроническими ЦВЗ на фоне СД2 ИФ составил 0,7 [0,5; 0,8] и 0,8 [0,6; 0,9] у больных без СД, соответственно ( $p = 0,015$ ) (Рисунок 16).



**Рисунок 16** – Результаты исследования фибриногена, фибринолитической активности, индекса фибринолиза у обследованных пациентов групп 1-4. Данные представлены в виде: медиана ( $\square$ ), 25–75 перцентиль ( $\square$ ), 10–90 перцентиль ( $\top$  и  $\perp$ ), выбросы  $\circ$ , экстремальные значения\*

Наибольшие изменения выявлены при исследовании уровня D-димера, медиана 467,5 [310; 610] нг/мл у больных СД2 и ИИ, в то время как у пациентов без СД 250 [210; 520] нг/мл, различия были статистически значимы.

**Таблица 17** – Параметры гемостаза у обследованных групп больных в зависимости от формы ЦВЗ и наличия СД2

Показатель	Группа 1 ИИ+СД2	Группа 2 ИИ без СД,	p1	Группа 3 ЦВЗ и СД2	Группа 4 ЦВЗ без СД,	p2	p3	p4	Референсный диапазон
АДФ–АТ, %	44 [29; 47]	35 [24; 42]	0,031	43[34;52]	34,5 [27;37]	<0,001	0,460	< <b>0,001</b>	40-46
Адр–АТ, %	41,5 [29; 44]	29 [22; 40]	0,041	43[33;54]	40 [35;46]	0,121	0,468	< <b>0,001</b>	37-43
Гематокрит, %	41 [38; 44]	42 [40; 44]	0,371	40 [37;42]	40 [37;42]	0,930	< <b>0,001</b>	<b>0,011</b>	35-45
Фибриноген, г/л	4,5 [3,8; 5,1]	4,1 [3,6; 4,5]	<b>0,002</b>	4,0 [3,5;4,7]	4,1 [3,7;4,4]	0,208	< <b>0,001</b>	0,364	2-4
АЧТВ, сек.	26,6 [24,9; 28,4]	28,4 [25,6; 31,3]	0,044	26,3 [24,1; 28,5]	26,6 [24,9; 28,1]	0,783	0,531	<b>0,001</b>	24-35
D-димер, нг/мл	467,5 [310; 610]	250 [210; 520]	<b>0,008</b>	280 [200; 332]	235[180;270]	0,012	< <b>0,001</b>	0,202	<250
ФА, %	14 [11; 16]	16 [15; 19]	< <b>0,001</b>	15 [13;17]	16,2 [14;18]	0,002	0,030	0,115	14-16
ИФ	0,5 [0,3; 0,7]	0,7 [0,6; 0,8]	< <b>0,001</b>	0,7 [0,5;0,8]	0,8 [0,6;0,9]	0,015	< <b>0,001</b>	1	0,9-1,2
Активность плазминогена, %	56 [47; 59]	65 [49; 69]	<b>0,002</b>	67 [62; 73]	76 [68; 83]	<b>0,002</b>	<b>0,003</b>	0,142	70-115
t-РА, нг/мл	0,75 [0,58; 0,81]	0,94 [0,69; 1,0]	0,016	0,98 [0,88;1,05]	1,15 [0,92;1,19]	<b>0,003</b>	0,022	0,034	0,82-2,2

Примечание. Данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] или n (%).

Критический уровень значимости после применения поправки Бонферрони – 0,0125.

p - уровень статистической значимости различий: p1 - между пациентами ИИ в зависимости от наличия СД2 (группы 1 и 2); p2 - между больными хроническими ЦВЗ в зависимости от наличия СД2 (группы 3 и 4); p3 - между больными с ИИ+СД2 и хроническими ЦВЗ+СД2 (группы 1 и 3); p4 - между больными хроническими ЦВЗ + СД2 и больными ИИ без СД (группы 3 и 2)

Было показано, что развитие ИИ у пациентов с СД2 сопровождается исходно более выраженными изменениями первичного и вторичного звеньев гемостаза, отражающихся в более высоком уровне фибриногена и D-димеров в сочетании со снижением ФА и индекса фибринолиза при наибольших значениях Адр- АТ и АДФ- АТ в сравнении с больными с ИИ без СД.

### 3.5.2. Изменения параметров гемостаза в течение острого периода ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2 типа

Выявленные нарушения в системе гемостаза у больных с ИИ и СД2 побудили провести динамическую оценку. Для определения изменения состояния системы гемостаза в ходе острого периода НМК, повторное исследование было проведено у 89 пациентов: у 47 пациентов с СД2 (Таблицы 18, 19). Клинические характеристики обследованных подгрупп больных отражали вышеуказанные особенности – развитие у больных СД2 преимущественно атеротромботического подтипа ИИ на фоне повышенных значений глюкозы и HbA<sub>1c</sub>.

**Таблица 18** – Клиническая характеристика пациентов с ИИ при проведении динамической оценки параметров гемореологии и системы гемостаза

Показатель	ИИ и СД, n=47	ИИ без СД, n=42
Возраст, годы	63 [59; 71]	62 [58; 70]
Пол (м/ж)	23/24	24/18
Гликемия при поступлении, ммоль/л	9,4 [8,1;10,0]	5,8 [5,1; 6,1]
HbA <sub>1c</sub> , %	7,8 [6,4; 8,6]	-
Подтип ИИ (n, %)		
атеротромботический	31 (66%)	16 (38,1%)
кардиоэмболический	11 (23,4%)	19 (45,2%)
лакунарный	4 (8,5)	6 (14,3%)
гемодинамический	1 (2,1%)	1 (2,4%)
Атеросклероз БЦА, в т. ч.	41 (87,2%)	32 (76,2%)
атеростеноз более 60%	17 (36,2%)	8 (19,0%)

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] или n (%)

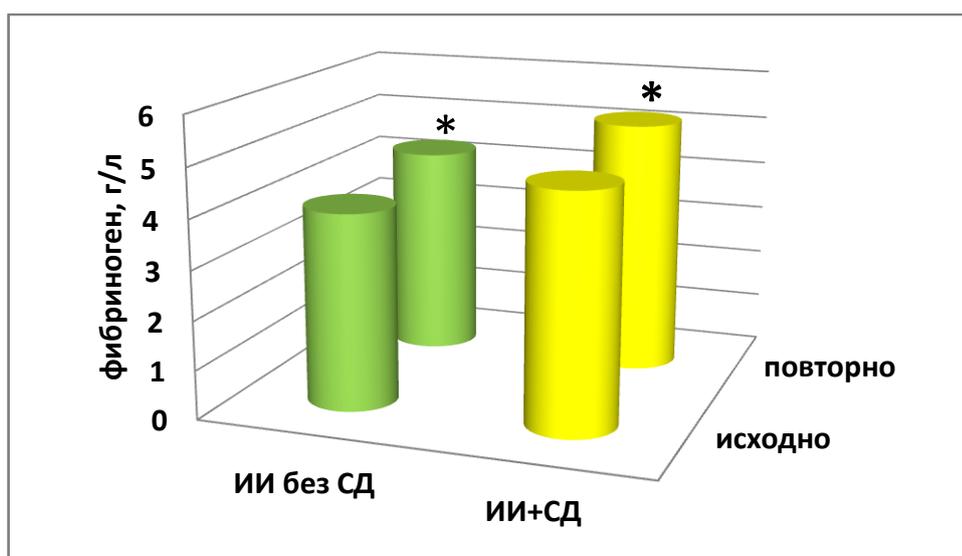
**Таблица 19** – Показатели системы гемостаза в динамике в зависимости от наличия СД2 у больных ИИ

Показатели	ИИ +СД2 исходно, n=47	ИИ без СД исходно, n=42	ИИ +СД2 повторно, n=47	ИИ без СД повторно, n=42
Гематокрит, %	41 [39; 42]	40,5[37; 42]	41[38; 42]	40,9[37; 42]
Фибриноген, г/л	4,8 [4,0; 5,1]	4,0 [3,6; 4,5] * <b>p=0,011</b>	5,2 [4,7; 5,4] ● p=0,033	4,3[3,7; 4,5] ◆ p=0,026
АЧТВ, сек.	23,5 [21,8; 27,7]	30,9[28,8; 34,6] * <b>p=0,019</b>	29,8 [27,7; 32,7]	29,5 [27,9; 33,7]
D-димер, нг/мл	477 [330; 594]	275 [220; 500] * <b>p=0,031</b>	566 [482; 631] ● p=0,026	379[291; 487] ◆ p=0,020

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] или n (%)

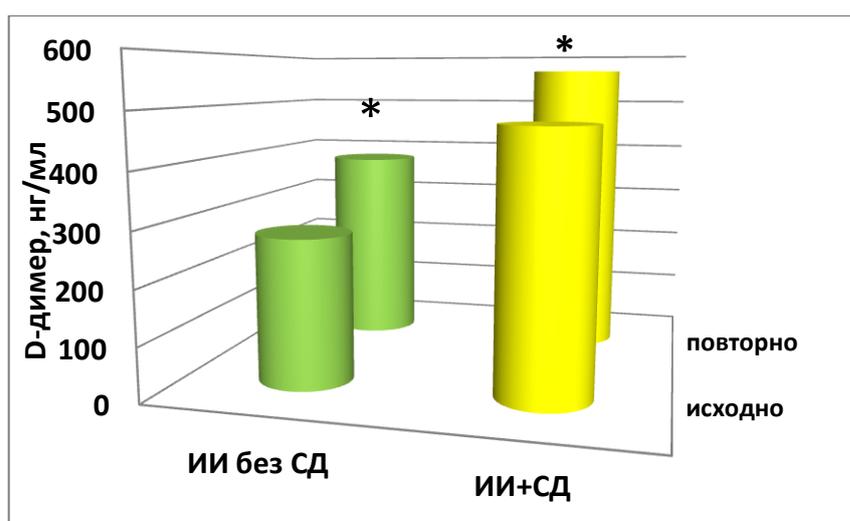
\* – различия между показателями в группах без СД и с СД при поступлении в стационар; ● – различия между показателями в между ИИ без СД и ИИ+ СД2 в конце госпитального периода; ◆ – различия между показателями при поступлении в стационар и в конце госпитального периода

Среди пациентов, вошедших в данный фрагмент исследования, уровень фибриногена у больных ИИ+СД2 исходно был значимо выше (медиана 4,8 [4,0;5,1] г/л), чем у пациентов ИИ без СД (медиана 4,0 [3,6; 4,5] г/л). В течение острого периода НМК отмечено дальнейшее нарастание уровня фибриногена в обеих группах, более выраженное у пациентов с СД2 (медиана 5,2 [4,7; 5,4] г/л vs. 4,3[3,7; 4,5] г/л у больных ИИ без СД) (Таблица 19, Рисунок 18).



**Рисунок 18** – Уровень фибриногена у больных с ИИ в течение острого периода; \* - различие со степенью значимости  $p < 0,05$

Уровень D-димера на 1-е сутки заболевания был повышен в большей степени у больных ИИ+СД2. К концу периода наблюдения у пациентов с ИИ на фоне СД2 отмечено нарастание уровня D-димера до 566 [482; 631] нг/мл,  $p=0,026$ , тогда как у больных без СД его уровень был ниже 379 [291; 487] нг/мл (Рисунок 19). Результаты определения гематокрита и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) существенно не изменились.



**Рисунок 19** – Уровень D-димера у больных с ИИ в течение острого периода.  
\* - различие со степенью значимости  $p<0,05$ .

### 3.5.3. Взаимосвязь изменений параметров гемореологии и системы гемостаза с показателями углеводного обмена у больных с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2 типа

Обнаруженные изменения в системе гемореологии и гемостаза у больных ЦВЗ и СД2 побудили к дальнейшему анализу связи вышеуказанных показателей с характеристиками углеводного обмена. Нами была выполнена оценка взаимосвязи клинико-лабораторных показателей в группе обследованных пациентов с ИИ и СД2. Исследуемые параметры определялись в 1-е сутки ИИ (Таблица 20).

**Таблица 20** – Связь клинических и лабораторных показателей с изменениями в параметрах гемостаза у больных с ИИ и СД2

Показатель	Возраст, лет	Длительность СД, лет	Гликемия	HbA <sub>1c</sub> , %	КПГ, нг/мл
СРБ, мг/л	0,13	-0,19	0,12	0,04	0,11
Гематокрит, %	-0,18	-0,05	-0,03	-0,09	0,35
Фибриноген г/л	-0,03	<b>0,33*</b>	<b>0,29*</b>	<b>0,29*</b>	0,18
АЧТВ, сек	0,18	0,12	-0,12	0,03	0,33
D- димер, нг/мл	0,08	0,07	0,10	<b>0,36*</b>	<b>0,49*</b>
ФА, %	-0,01	-0,15	-0,17	-0,27	<b>-0,58*</b>
ИФ	0,01	-0,27	-0,20	<b>-0,30*</b>	<b>-0,41*</b>
АДФ-АТ, %	-0,01	-0,05	0,01	0,17	<b>0,41*</b>
Адр-АТ, %	-0,13	0,17	<b>0,38*</b>	0,15	<b>0,39*</b>

Примечание: данные представлены в виде коэффициентов корреляции Спирмена.

\* – уровень статистической значимости  $p < 0,05$

При оценке взаимосвязи параметров гемостаза и углеводного обмена у больных ИИ и СД2 отмечена прямая связь уровня D-димера с показателями HbA<sub>1c</sub> и КПГ, что, очевидно, может отражать влияние процессов гликирования на состояние гемостаза. Уровень КПГ находился в значимой обратной взаимосвязи с ФА, индексом фибринолиза, и в прямой – с АДФ-АТ и Адр-АТ. Значения Адр-АТ имели прямую значимую взаимосвязь с уровнем гликемии.

Поскольку процессы гликирования могут происходить вне зависимости от наличия СД, и соответственно, реализовывать свою самостоятельную роль в формировании протромботического статуса, для пациентов группы 2 (ИИ без СД) был выполнен анализ взаимосвязи уровня КПГ и гликемии с параметрами гемостаза (Таблица 21).

Обнаружено, что у пациентов с ИИ без СД имеет место прямая взаимосвязь уровней D-димера и АДФ-АТ с возрастом. Значения КПГ у больных с ИИ без СД, аналогично результатам, полученным для больных с СД2, имели статистически значимую взаимосвязь с протромботическими изменениями.

**Таблица 21** – Взаимосвязь параметров обмена углеводов и гемостаза у больных ИИ без СД

Показатель	Глюкоза при поступлении, ммоль/л	КПГ, нг/мл
Гематокрит, %	-0,04	-0,27
Фибриноген, г/л	0,06	-0,12
АЧТВ, сек	0,06	-0,05
D-димер, нг/мл	0,21	<b>0,35*</b>
ФА, %	-0,14	<b>-0,59*</b>
ИФ	-0,35	<b>-0,45*</b>
АДФ-АТ, %	-0,01	0,25
Адр-АТ, %	0,11	0,25

Примечание: данные представлены в виде коэффициентов корреляции Спирмена.

\* – уровень статистической значимости  $p < 0,05$

У пациентов без СД с уровнем КПГ были связаны следующие параметры: в прямой зависимости находились уровень D-димеров, а маркеры фибринолиза - в обратной зависимости, выявленные взаимосвязи были статистически значимы. Следует отметить, что у пациентов без СД в отличие от пациентов с СД2, не только значения глюкозы были ниже, но и значения КПГ не продемонстрировали статистически значимой корреляционной связи с уровнем гликемии.

#### **3.5.4. Взаимосвязь изменений параметров гемореологии и системы гемостаза с показателями углеводного обмена у больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа**

Протромботические изменения у больных СД2 отмечаются не только при острых, но и при хронических ЦВЗ (Таблица 17).

У больных хроническими НМК (как при СД2, так и без такового) результаты определения уровня фибриногена значимо не отличались: 4,0 [3,5; 4,7] г/л и 4,1 [3,7; 4,4] г/л, соответственно, ( $p=0,208$ ).

При исследовании тромбоцитарного звена гемостаза среди обследуемых пациентов групп с хроническими ЦВЗ отмечено, что агрегация тромбоцитов у больных с СД2 была выше, чем у пациентов без СД. Показатели АДФ-АТ в группе больных хроническими ЦВЗ+СД2 значимо превышали таковые больных хроническими ЦВЗ без СД: 43 [34; 52] % и 34,5 [27; 37] %, соответственно.

Значения Адр-АТ также были несколько выше в группе больных СД2, но различия не достигли уровня статистической значимости.

Наибольшие изменения выявлены при исследовании уровня D-димера у больных СД2 и острым инсультом, что превышало таковые у больных СД2 с хроническими формами ЦВЗ. У больных СД2 хронические ЦВЗ протекали на фоне повышенных значений D-димера (медиана составила 280 [200; 332] нг/мл), что было выше уровня не только пациентов с хроническими ЦВЗ без СД (235[180; 270] нг/мл), и, что показательно, даже больных с острым инсультом без СД (250 [210; 520] нг/мл).

У больных хроническими ЦВЗ и СД2 было отмечено снижение фибринолитических свойств крови: фибринолитическая активность, и индекс фибринолиза были значимо ниже, чем в группе больных ХЦВЗ без СД.

Для уточнения влияния параметров углеводного обмена на гемостаз и гемореологию, нами была выполнена оценка их взаимосвязи у пациентов с хроническими формами ЦВЗ.

У пациентов с СД2 уровень КПП ожидаемо был напрямую связан с уровнем глюкозы плазмы натощак ( $r = 0,57$ ), и с  $HbA_{1c}$  ( $r=0,69$ ) (Таблица 22). Повышение уровня КПП сопровождалось повышением уровня фибриногена ( $r= 0,27$ ), и D-димеров ( $r= 0,24$ ), а также уменьшением ФА и ИФ ( $r=-0,32$ ) и ( $r=-0,28$ ), соответственно. Выявлена корреляция между уровнем D-димеров и глюкозы крови ( $r=0,23$ ), обратная корреляционная взаимосвязь  $HbA_{1c}$  и ФА ( $r= -0,31$ ), и прямая – фибриногена с гликемией и  $HbA_{1c}$  ( $r= 0,34$ ).

**Таблица 22** – Связь клинических и лабораторных показателей с изменениями в параметрах гемостаза у больных хроническими ЦВЗ и СД2

Показатель	Возраст лет	Длительность СД, лет	Гликемия натощак, ммоль/л	HbA <sub>1c</sub> , %	КПГ, нг/мл
Возраст, лет	–	0,09	<b>-0,19*</b>	<b>-0,20*</b>	-0,12
Длительность СД, лет	0,09	–	0,09	0,14	0,15
Гликемия натощак, ммоль/л	<b>-0,19*</b>	0,09	–	<b>0,67*</b>	<b>0,57*</b>
HbA <sub>1c</sub> , %	<b>-0,20*</b>	0,14	<b>0,67*</b>	–	<b>0,69*</b>
КПГ, нг/мл	-0,12	0,15	<b>0,57*</b>	<b>0,69*</b>	–
ХС, ммоль/л	-0,01	0,03	<b>0,24*</b>	<b>0,30*</b>	<b>0,23*</b>
ЛПВП, ммоль/л	0,07	0,03	-0,15	0,00	0,01
ЛПНП, ммоль/л	-0,00	-0,07	<b>0,16*</b>	0,18	0,02
ТГ, ммоль/л	<b>-0,15*</b>	0,00	<b>0,29*</b>	<b>0,29*</b>	<b>0,22*</b>
Гематокрит, %	<b>-0,22*</b>	0,02	0,18	0,14	0,14
Фибриноген, г/л	-0,10	0,03	<b>0,25*</b>	<b>0,34*</b>	<b>0,27*</b>
АЧТВ, сек.	-0,02	0,00	-0,00	-0,08	-0,04
D- димер, нг/мл	0,11	-0,06	<b>0,23*</b>	0,16	<b>0,24*</b>
ФА, %	<b>0,23*</b>	-0,16	-0,17	<b>-0,31*</b>	<b>-0,32*</b>
ИФ	0,16	-0,16	-0,09	-0,10	<b>-0,28*</b>
АДФ-АТ, %	<b>0,20*</b>	-0,04	-0,10	-0,03	-0,14
Адр-АТ, %	<b>0,22*</b>	0,02	-0,12	-0,02	0,01

Примечание: данные представлены в виде коэффициентов корреляции Спирмена.

\* – уровень статистической значимости  $p < 0,05$

С учетом выявленных повышенных показателей ИМТ была оценена их взаимосвязь с параметрами гемостаза (Таблица 23). Выявлена прямая корреляция между значениями D-димера и ИМТ ( $r = 0,29$ ), Адр-АТ и ИМТ ( $r = 0,17$ ), а также значимая обратная корреляция ИМТ с ФА ( $r = -0,25$ ) и ИФ ( $r = -0,18$ ).

**Таблица 23** – Связь показателей гемостаза с индексом массы тела у обследованных больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями

Показатели	Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>
АДФ- АТ, %	0,14*
Адр-АТ, %	0,17*
Фибриноген, г/л	0,16*
D-димер, нг/мл	0,29*
Активность плазминогена, %	-0,20*
Тканевой активатор плазминогена, нг/мл	-0,24*
Фибринолитическая активность, %	-0,25*
Индекс фибринолиза	-0,18*

Примечание: данные представлены в виде коэффициентов корреляции Спирмена.

\* – уровень статистической значимости  $p < 0,05$

### 3.6. Особенности течения ишемических инсультов у больных сахарным диабетом 2 типа. Значение гликемических и негликемических параметров

#### 3.6.1. Влияние показателей углеводного обмена на течение ишемических инсультов у больных сахарным диабетом 2 типа

С целью выявления возможного влияния биохимических маркеров углеводного обмена на выраженность неврологических и функциональных нарушений у обследованных больных нами проведена оценка взаимосвязи результатов клинических и инструментально-диагностических исследований (Таблица 24).

**Таблица 24** – Связь показателей неврологического дефицита по NIHSS и Скандинавской шкале инсульта, функциональных нарушений и независимости по шкалам Рэнкина и Бартель с анамнестическими данными и параметрами углеводного обмена у больных ИИ с СД2

Показатель	Возраст, годы	Длительность СД2, годы	Глюкоза при поступлении, ммоль/л	HbA <sub>1c</sub> , %	КПГ, нг/мл
NIHSS, баллы					
Исходно	-0,05	0,08	0,01	<b>0,29*</b>	0,21
После лечения	0,00	-0,02	0,12	0,21	0,21
Динамика	0,01	0,12	0,21	-0,04	-0,14
Скандинавская шкала инсульта, баллы					
Исходно	-0,23	-0,18	-0,07	-0,09	-0,08
После лечения	<b>-0,37*</b>	<b>-0,37*</b>	-0,12	<b>-0,24*</b>	-0,06
Динамика	-0,06	<b>-0,25*</b>	-0,08	<b>-0,24*</b>	0,03
Индекс Бартель, баллы					
Исходно	-0,06	0,04	0,00	-0,21	<b>-0,43*</b>
После лечения	-0,14	-0,18	-0,06	-0,19	-0,32
Динамика	0,04	0,05	-0,15	0,08	0,31
Шкала Рэнкина, баллы					
После лечения	0,18	<b>0,31*</b>	0,11	<b>0,32*</b>	0,23

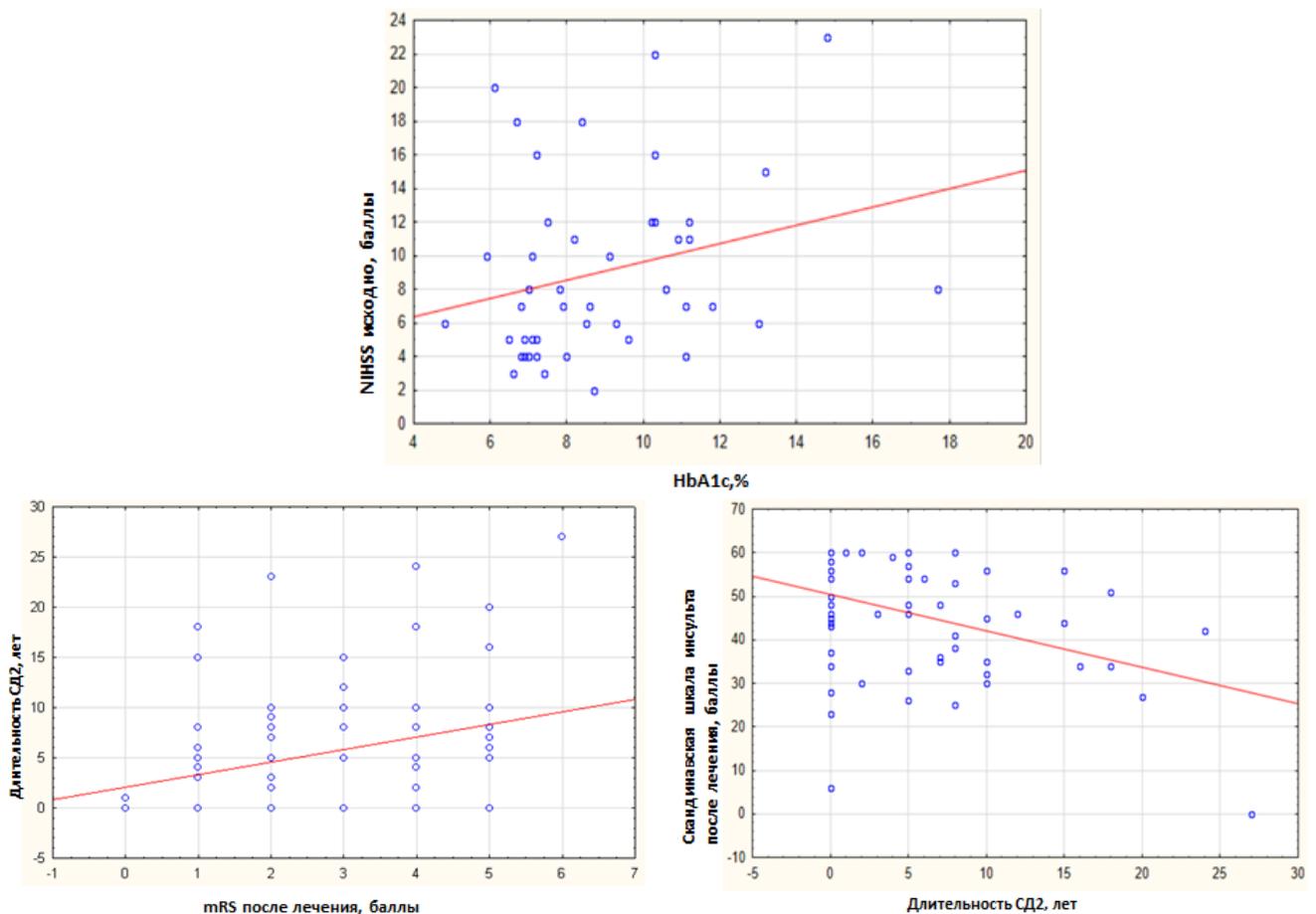
Примечание: данные представлены в виде коэффициентов корреляции Спирмена.

\* – уровень статистической значимости  $p < 0,05$

Были выявлены следующие статистически значимые взаимосвязи: возраст больного был связан с худшими результатами по Скандинавской шкале инсульта;

длительность анамнеза СД2 также была связана с меньшей динамикой по Скандинавской шкале инсульта и, более того, выявлено, что СД2 в анамнезе способствовал неполному восстановлению нарушенных неврологических функций и худшим результатам оценки по шкале Рэнкина.

При рассмотрении параметров углеводного обмена обнаружено, что исходный уровень глюкозы не оказал значимого влияния на прогноз восстановления по Скандинавской шкале и NIHSS. Вместе с тем уровень  $HbA_{1c}$  находился в прямой зависимости с числом баллов по шкалам NIHSS и Рэнкина, а также в обратной зависимости по отношению к динамике и сумме баллов по Скандинавской шкале инсульта (Рисунок 20). Уровень КПГ продемонстрировал статистически значимую взаимосвязь со степенью независимости, оцененной по индексу Бартель (Таблица 24).



**Рисунок 20** – Взаимосвязь результатов оценки по шкалам с длительностью анамнеза СД и уровнем  $HbA_{1c}$

Для большинства больных СД2 современные рекомендации определяют целевой уровень  $HbA_{1c} < 7\%$  для уменьшения риска развития диабетических

осложнений. Нами была проведена оценка такого возможного влияния не на риск инсульта (что хорошо изучено), а на прогноз случившейся сосудистой мозговой катастрофы.

Для изучения влияния гликемического контроля до развития инсульта на прогноз восстановления неврологических нарушений в остром периоде НМК была проведена оценка показателей по Скандинавской шкале инсульта и функциональный исход инсульта по шкале Рэнкина у больных СД2 в зависимости от уровня  $HbA_{1c} < 7\%$  или  $\geq 7\%$  (Таблица 25).

**Таблица 25** – Выраженность неврологического дефицита (число баллов по Скандинавской шкале инсульта) и функциональный исход ИИ (по шкале Рэнкина) в зависимости от уровня  $HbA_{1c}$

Показатель	$HbA_{1c} < 7\%$	$HbA_{1c} \geq 7\%$	p
Скандинавская шкала инсульта, баллы			
При поступлении	43,5 [33; 50,5]	43 [28; 54]	0,793
После лечения	58 [47; 60]	45 [35; 56]	<b>0,006</b>
Динамика	9,5 [6,5; 16]	2 [0; 6]	<b>0,003</b>
Шкала Рэнкина, баллы			
После лечения	1 [1; 2]	3 [2; 4]	<b>&lt;0,001</b>

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]

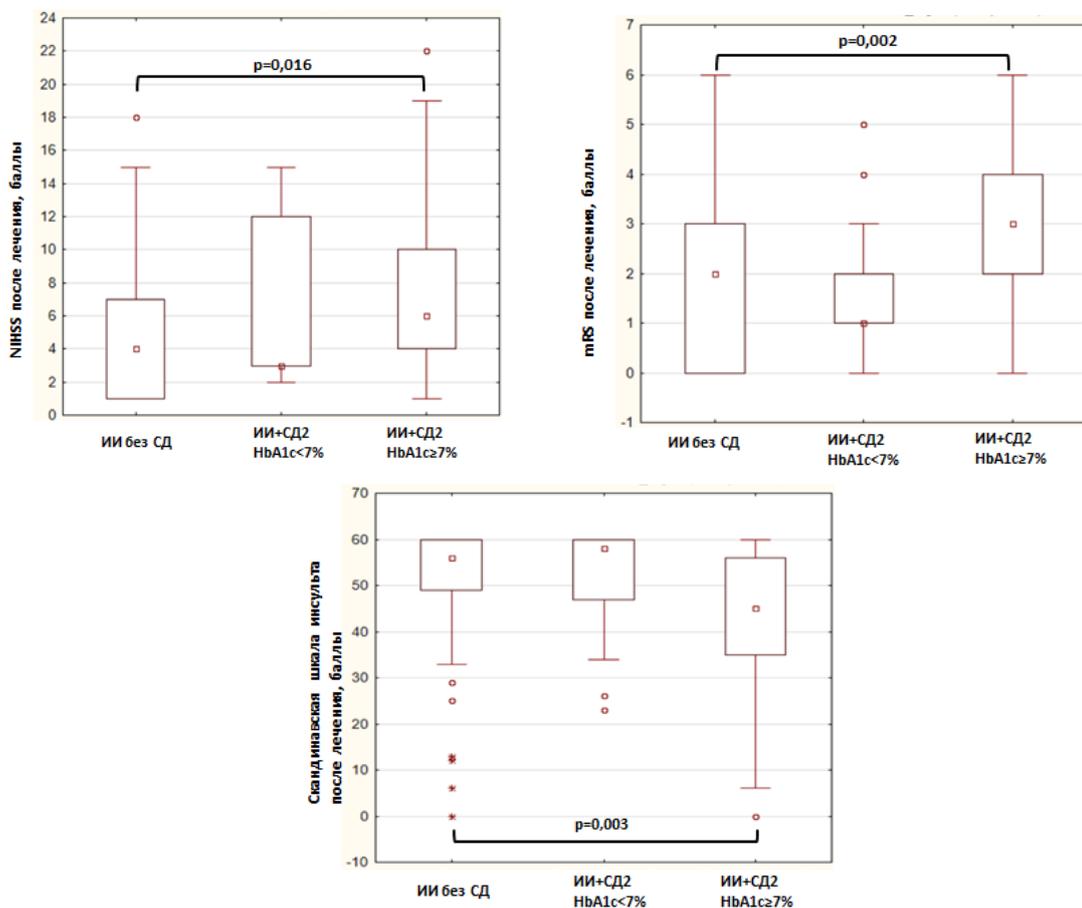
При разделении больных ИИ и СД2 по уровню  $HbA_{1c} < 7\%$  и  $\geq 7\%$ , исходно не выявлены статистически значимые различия в выраженности нарушений неврологических функций, оцененных по Скандинавской шкале инсульта, но в конце лечения отмечены как меньший суммарный балл, так и значимо меньшая динамика. Также при разделении по уровню  $HbA_{1c}$  выявлено, что исход инсульта при оценке по шкале Рэнкина был лучше у больных с  $HbA_{1c} < 7\%$ , ( $p < 0,001$ ).

Нами проведен сравнительный анализ результатов оценки в конце госпитального периода по шкалам NIHSS, Скандинавской и Рэнкина не только между группами 1 и 2, или внутри группы 1. Было выполнено сопоставление и пациентов без СД с пациентами с СД2 и различным качеством гликемического контроля (Таблица 26, Рисунок 21).

**Таблица 26** – Уровень статистической значимости различий оценки в конце госпитального периода по шкалам NIHSS, Скандинавской и mRS

Оценка после лечения по шкалам, баллы	ИИ без СД	ИИ+СД2, HbA <sub>1c</sub> <7	ИИ+СД2 HbA <sub>1c</sub> ≥7
NIHSS	4 [1; 7]	3 [3; 12] * p=0,456	6 [4; 10] ♦ p=0,016
Скандинавская шкала инсульта	56 [49; 60]	58 [47; 60] * p=0,758	45 [35; 56] ♦ p=0,003
Шкала Рэнкина	2 [0; 3]	1 [1; 2] * p=0,936	3 [2; 4] ♦ p=0,002

Примечание: \* – различие между показателями ИИ без СД против ИИ+СД2, уровень HbA<sub>1c</sub><7; ♦ – различие между показателями ИИ без СД против ИИ+СД2, уровень HbA<sub>1c</sub> ≥7



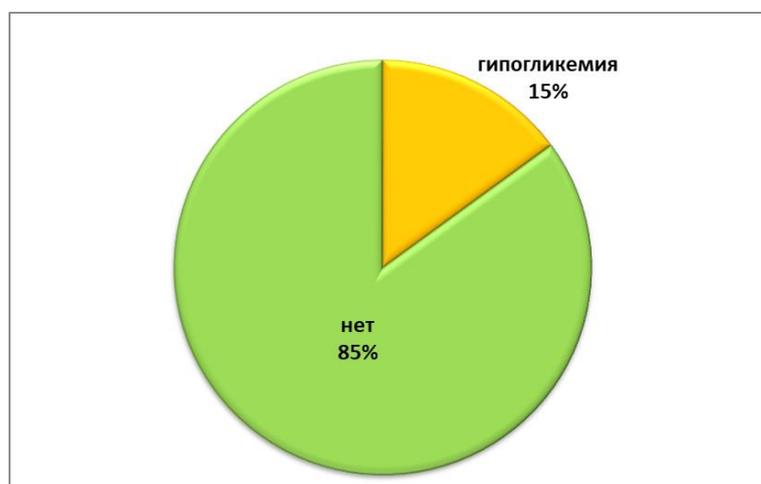
**Рисунок 21** – Результат оценки в конце госпитального периода по NIHSS, Скандинавской шкале инсульта и шкале Рэнкина. Попарные сравнения подгрупп ИИ+СД2 в зависимости от уровня HbA<sub>1c</sub> <7% или HbA<sub>1c</sub> ≥7% и ИИ без СД. Данные представлены в виде: медиана (□), 25–75 перцентиль (□), 10–90 перцентиль (┌ и ┐), выбросы °, экстремальные значения\*

Отмечено, что различия между больными ИИ без СД и с СД2 достигли уровня статистической значимости только в случае повышения HbA<sub>1c</sub> ≥7%, тогда как у пациентов с HbA<sub>1c</sub> <7% выраженность неврологических нарушений и

функциональный исход не носили существенных отличий от пациентов, не страдавших СД.

### 3.6.2. Гипогликемические эпизоды у больных с нарушениями мозгового кровообращения и сахарным диабетом 2 типа

В ходе лечения пациенты с СД2 получали сахароснижающую терапию. Отмечены 13 эпизодов гипогликемии у больных ИИ с разной тяжестью неврологических нарушений, из них лишь один случай сопровождался «классическими» симптомами с наличием дрожи, потливости и возбуждения. В качестве гипогликемии расценивался уровень глюкозы плазмы до 3,9 ммоль/л.



**Рисунок 22** – Распределение больных ИИ+СД2 в зависимости от зафиксированных гипогликемических эпизодов

У одного пациента (согласно приложенной документации бригады скорой медицинской помощи) острый ИИ развился на фоне гипогликемии 2,0 ммоль/л.

При оценке связи между наличием эпизодов гипогликемии в течение острого периода с результатами лечения отмечено, что выраженность неврологического дефицита (при использовании Скандинавской шкалы инсульта) у больных с гипогликемическими состояниями была выше, медиана 42,5 [35,8; 44,5] балла против 53 [36,5; 59,5] баллов у пациентов без зафиксированных эпизодов гипогликемии ( $p=0,033$ ), однако при использовании шкалы NIHSS различия не достигли уровня статистической значимости (Таблица 26).

**Таблица 26** – Выраженность неврологического дефицита (число баллов по Скандинавской шкале инсульта и NIHSS) в зависимости от наличия зарегистрированных эпизодов гипогликемии

Показатель	Гипогликемии отмечены n=13	Гипогликемии не отмечены n=74	p
Скандинавская шкала инсульта			
После лечения	42,5 [35,8; 44,5]	53 [36,5; 59,5]	<b>0,033</b>
Динамика	4 [-4,3; 9,3]	4 [1; 12]	0,461
Шкала NIHSS			
После лечения	7 [5,8; 11]	5,5 [3; 10]	0,247
Динамика	1,5 [-0,8; 2,3]	2 [1; 2,5]	0,571

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]

Таким образом, полученные нами результаты носят неоднозначный характер. Очевидно, требуются большее количество наблюдений и частота гликемического контроля, превышающая традиционное дискретное определение гликемии.

### **3.6.3. Впервые выявленный сахарный диабет 2 типа у больных с ишемическим инсультом**

Больные с СД2, диагностированным на фоне острого инсульта, составили достаточно большую долю в 37,9% от общего числа больных С учетом отсутствия данных о влиянии наличия впервые выявленного СД на течение ИИ была проведена оценка клинических и инструментальных показателей у пациентов с впервые установленным диагнозом СД2. Характеристика обследованных больных в зависимости от наличия известного анамнеза СД2 представлена в Таблице 27.

При разделении пациентов группы 1 в зависимости от известного ранее или впервые выявленного СД2 не отмечено значимых отличий по возрасту и подтипу ИИ. Медианные значения HbA<sub>1c</sub> составили, соответственно, 7,2 [6,6; 8,3]% и 8,3 [6,9; 10,2]%, но различия не достигли уровня статистической значимости (p=0,099). Однако следует подчеркнуть наличие выраженной хронической

неконтролируемой гипергликемии у больных с впервые выявленным СД2, поскольку полученные медианные значения свидетельствуют о том, что половина из этих пациентов на момент развития ИИ имела уровень HbA1c от 8,3%.

**Таблица 27** – Клинические и лабораторные показатели больных ИИ на фоне известного ранее и впервые выявленного СД2

Параметры	Выявленный ранее СД2, n=54	Впервые выявленный СД2, n=33	p
Возраст, лет	63 [52; 70]	64,5 [59; 71]	0,252
Подтип ИИ (n, %)			
атеротромботический	34 (63,0%)	20 (60,6%)	0,906
кардиоэмболический	10 (18,5%)	8 (24,2%)	
лакунарный	7 (13,0%)	4 (12,1%)	
гемодинамический	3 (5,6%)	1 (3,0%)	
Атеросклероз БЦА, в т. ч. стеноз более 70% (n, %)	51 (94,4%) 15 (27,8%)	31 (93,9%) 9 (27,3%)	1 1
Глюкоза при поступлении, ммоль/л	9,5 [7,5; 11,2]	9,1 [7,1; 12,2]	0,893
HbA <sub>1c</sub> , %	7,2 [6,6; 8,3]	8,3 [6,9; 10,2]	0,099
КПГ, нг/мл	600 [502,5; 695]	650 [590; 750]	0,220
ОХС, ммоль/л	6,2 [5,8; 7,2]	6,6 [5,5; 7,5]	0,679
ЛПВП, ммоль/л	1,9 [1,6; 2,1]	2 [1,4; 2,4]	0,809
ЛПНП, ммоль/л	2,6 [2,4; 3]	2,8 [2,3; 3,7]	0,528
ТГ, ммоль/л	1,5 [1,2; 2,3]	1,4 [1; 2,1]	0,494
Гематокрит, %	41 [36,5; 45,5]	42 [38; 44]	0,846
Фибриноген, г/л	4,5 [3,9; 5,1]	4,6 [3,8; 5,1]	0,722
ФА, %	14 [14; 19]	12,5 [9; 16]	0,222
ИФ	0,7 [0,6; 0,8]	0,5 [0,3; 0,6]	0,067
АЧТВ, сек	26,6 [24,9; 28,5]	26,6 [24,9; 27,9]	0,837
D-димер, нг/мл	415 [360; 492,5]	477,5 [295; 630]	0,791
Адр-АТ, %	40 [32; 44,5]	41 [29; 44]	0,883
АДФ-АТ, %	47 [38; 49,5]	43 [28; 47]	0,298

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] или n (%)

При оценке неврологического дефицита и функционального исхода инсульта не выявлено значимых различий тяжести неврологических нарушений при поступлении в первые сутки. Однако в конце периода наблюдения зафиксирован статистически значимо более выраженный неврологический дефицит при оценке по Скандинавской шкале инсульта: 45,5 [34; 56] баллов у

больных с впервые выявленным СД2 против 56 [44; 60] баллов у больных с выявленным ранее СД2,  $p=0,026$ . Исход ИИ по шкале Рэнкина также был значимо хуже у больных с впервые выявленным СД (Таблица 28).

**Таблица 28** – Оценка неврологических нарушений и функциональный исход у пациентов с наличием СД2 в анамнезе и впервые выявленным

Параметры	СД2 в анамнезе, n=54	Впервые выявленный СД2, n=33	p
<b>Шкала NIHSS</b>			
Исходно, баллы	7 [5; 16]	7 [5; 12]	0,899
После лечения, баллы	8 [4; 12]	6 [3; 10]	0,248
Динамика, баллы	-2 [-4; -1]	-1 [-2; -1]	0,688
<b>Скандинавская шкала инсульта</b>			
Исходно, баллы	48 [28; 56]	42 [29; 51]	0,209
После лечения, баллы	56 [44; 60]	45 [34; 56]	<b>0,026</b>
Динамика, баллы.	6 [2; 16]	4 [0; 8]	0,259
<b>Индекс Бартель</b>			
После лечения	80 [70; 95]	75 [45; 90]	0,116
<b>Шкала Рэнкина</b>			
После лечения	2 [1; 3]	3 [2; 4]	<b>0,036</b>

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]

### 3.7. Прогноз ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2 типа

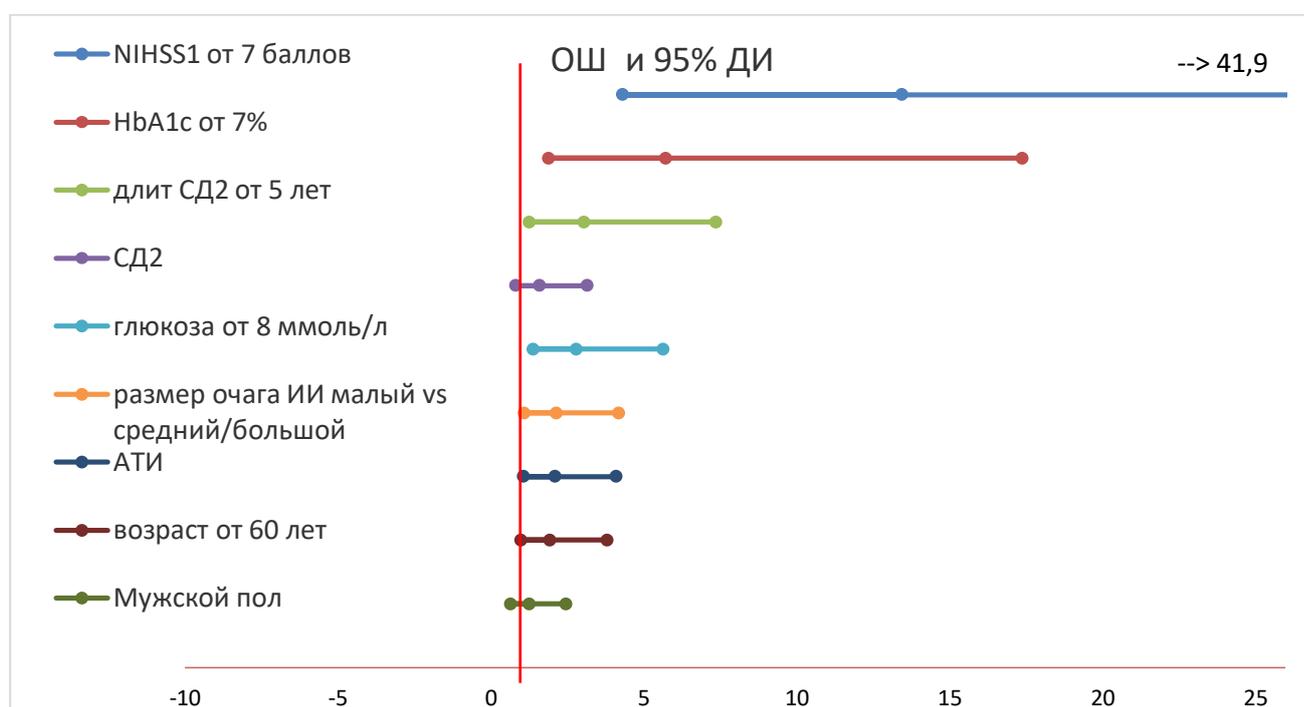
Нами был проанализирован риск наступления менее благоприятного исхода ИИ в зависимости от различных клинических и метаболических факторов.

При оценке риска наступления менее благоприятного исхода ИИ (оценка по шкале Рэнкина 3 балла и выше) выявлено, что наиболее значимым является исходно большая выраженность неврологических нарушений (число баллов по шкале NIHSS  $\geq 7$ ). Важные клинические характеристики инсульта – атеротромботический подтип, размеры очага – статистически значимо увеличивали шанс менее благоприятного исхода ИИ.

Такие параметры СД2 как длительность заболевания, повышение уровня  $HbA_{1c}$ , и уровень гликемии при поступлении, явились статистически значимыми

факторами, увеличивающими вероятность большей инвалидизации ( $mRS \geq 3$ ). Наибольшее значение играл уровень  $HbA_{1c} \geq 7\%$  (Рисунок 23, Таблица 29).

По результатам проведенного анализа нами не получено значимого влияния пола больного на прогноз инсульта, при этом возраст старше 60 лет продемонстрировал тенденцию к увеличению риска инвалидизации ( $p=0,059$ ). Наличие АГ, а также сочетания АГ и атеросклероза не показало значимой прогностической роли, что, вероятно, обусловлено высокой распространенностью этих состояний в обследованной когорте больных.



**Рисунок 23** – Факторы менее благоприятного исхода ИИ (по шкале Рэнкина 3 балла и выше); ОШ - отношение шансов

Как отражение влияния выраженности воспалительных процессов, повышение значений СРБ также продемонстрировало ухудшение прогноза ИИ.

Кроме того, статистически значимым фактором, связанным с худшим прогнозом ИИ, являлось наличие инсулинорезистентности, оцененное по косвенному показателю – ИТГ (Таблица 29).

**Таблица 29** – Отношение шансов риска менее благоприятного исхода ИИ в остром периоде ( $mRS \leq 3$ )

Показатель	ОШ	95% ДИ		p
Возраст 60 лет и выше	1,92	0,97	3,79	0,059
Мужской пол	1,25	0,64	2,44	0,506
Повторный инсульт	1,33	0,59	3,01	0,496
АГ	1,15	0,25	5,33	0,859
Сочетание АГ + АС	1,87	0,71	4,96	0,208
АТИ	<b>2,08</b>	<b>1,06</b>	<b>4,09</b>	<b>0,033</b>
КЭИ	<b>0,41</b>	<b>0,19</b>	<b>0,90</b>	<b>0,026</b>
Размер очага ИИ средний или большой	<b>2,13</b>	<b>1,08</b>	<b>4,18</b>	<b>0,028</b>
NIHSS1 $\geq 7$	<b>13,43</b>	<b>4,30</b>	<b>41,94</b>	<b>&lt;0,001</b>
NIHSS1 $\geq 10$	<b>27,92</b>	<b>5,79</b>	<b>134,67</b>	<b>&lt;0,001</b>
Длительность СД $\geq 5$	<b>3,04</b>	<b>1,25</b>	<b>7,35</b>	<b>0,013</b>
Гликемия при поступлении $\geq 8$ ммоль/л	<b>2,79</b>	<b>1,38</b>	<b>5,63</b>	<b>0,004</b>
HbA <sub>1c</sub> $\geq 7$	<b>5,70</b>	<b>1,87</b>	<b>17,38</b>	<b>0,002</b>
Гликемия при поступлении $\geq 7$ ммоль/л	<b>2,29</b>	<b>1,16</b>	<b>4,53</b>	<b>0,017</b>
ЛПНП $\geq 1,7$	0,34	0,06	1,84	0,213
ЛПНП $\geq 2,4$	0,95	0,43	2,07	0,894
СКФ $\leq 45$	0,90	0,22	3,78	0,890
СКФ $\leq 60$	1,96	0,66	5,79	0,226
ОХС, ммоль/л	0,95	0,75	1,22	0,703
ЛПВП, ммоль/л	0,98	0,57	1,70	0,952
ТГ, ммоль/л	1,28	0,79	2,07	0,314
Фибриноген, г/л	0,92	0,62	1,36	0,657
СРБ, мг/л	<b>1,04</b>	<b>1,00</b>	<b>1,08</b>	<b>0,041</b>
ИТГ	<b>1,99</b>	<b>1,12</b>	<b>3,55</b>	<b>0,019</b>

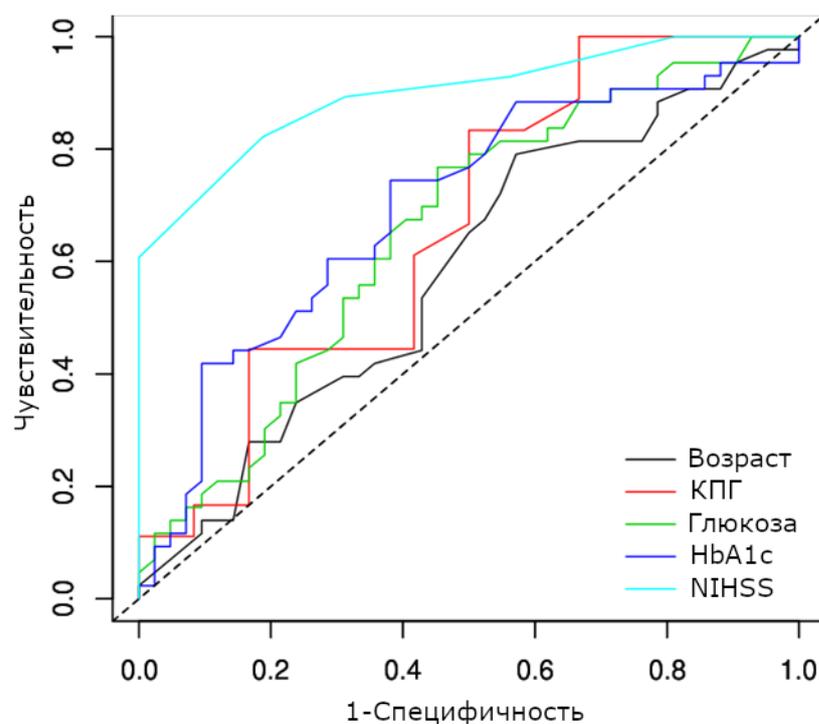
Примечание: данные представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Представлены отношения шансов для указанного значения исследованных показателей, кроме: ОХС, ЛПВП, ТГ, фибриноген, СРБ, ИТГ, для которых результаты представлены в виде отношения шансов для увеличения на 1 в указанных единицах измерения.

Нами выполнен ROC-анализ, по результатам которого показано, что тяжесть инсульта при поступлении в стационар по NIHSS (пороговый уровень определен в 7 баллов), глюкоза при поступлении (пороговый уровень 8,1 ммоль/л) и HbA<sub>1c</sub>, (пороговые значения составили 7,5%) являются статистически значимыми предикторами менее благоприятного исхода инсульта у больных СД2.

Надо отметить, что наибольшая площадь под кривой была отмечена для тяжести неврологических нарушений, она составила 0,897, при чувствительности и специфичности 82,1% и 81,2%, соответственно, тогда, как параметры гликемического контроля: уровень гликемии и HbA<sub>1c</sub> обладали меньшими прогностическими способностями (Таблица 30).

**Таблица 30** – Прогноз исхода по модифицированной шкале Рэнкина  $\geq 3$  для больных ИИ+СД2. Результаты ROC-анализа

Предиктор	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	95% ДИ	p	Пороговый уровень	Чувствительность	Специфичность
Возраст, лет	0,583	0,0627	0,46-0,71	0,188	60	79,1%	42,9%
Глюкоза, ммоль/л	0,656	0,0600	0,54-0,77	<b>0,009</b>	8,1	76,7%	54,8%
HbA <sub>1c</sub> , %	0,697	0,0581	0,58-0,81	<b>0,001</b>	7,5	74,4%	61,9%
КПГ нг/мл	0,662	0,1095	0,45-0,88	0,148	560	100%	33,3%
NIHSS Исходно, балл	0,897	0,0451	0,81-0,99	<b>&lt;0,0001</b>	7	82,1%	81,2%



**Рисунок 24** – ROC- кривые для клиничко-лабораторных параметров: возраста, уровней КПГ, глюкозы при поступлении, HbA<sub>1c</sub>, неврологических нарушений (оценка по NIHSS) как предикторов исхода ИИ у больных СД2

### 3.8. Тромболитическая терапия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Для оценки влияния СД2 на результаты лечения при использовании внутривенной тромболитической терапии проанализированы результаты лечения 21 пациента с ИИ. Результаты проведенной внутривенной тромболитической терапии приведены в Таблице 31.

**Таблица 31** – Параметры пациентов с ИИ, получавших внутривенную тромболитическую терапию

Показатель	Пациенты с ИИ и СД2 (подгруппа 1) n=11	Пациенты с ИИ без СД (подгруппа 2) n=10
Возраст, годы	62 [59; 71]	62 [58; 70]
Подтип инсульта		
атеротромботический	5	4
кардиоэмболический	3	3
лакунарный	3	3
Выраженность неврологической симптоматики (NIHSS, баллы).	10 [8; 13]	10 [8; 14]
Гликемия, ммоль/л	9,2 [7; 12]	5,7 [5; 6,1]
HbA <sub>1c</sub> , %	7,9 [6,8; 9,6]	-
Длительность СД2, лет	4 [1; 7]	-
Отсутствие клинического улучшения	4 (36,4%)	2 (20%)

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] или n (%)

Среди обследованных пациентов отмечено существенное различие значений глюкозы плазмы непосредственно перед проведением тромболитической терапии. Так, гликемия при поступлении в группе больных СД2 была выше, медиана составила 9,2 [7; 12] ммоль/л, а в группе больных без СД 5,7 [5; 6,1] ммоль/л,  $p < 0,001$ . Значения HbA<sub>1c</sub> у больных СД2 были повышены (медиана 7,9 [6,8; 9,6] %), а длительность заболевания была относительно небольшой и составила 4 [1; 7] лет. Пациенты имели сопоставимый исходный уровень неврологического дефицита. Доля пациентов, ответивших на реперфузионное лечение (уменьшение выраженности неврологических

нарушений на 6 и более баллов по шкале NIHSS или достижение уровня функциональной независимости по модифицированной шкале Рэнкина (0-1 балл)) была больше у лиц без СД. При этом у пациентов с СД2 введение rtPA не привело к клиническому улучшению у 36,4 % пациентов, тогда как у больных без СД лишь в 20% случаев.

Наличие СД2, неудовлетворительный гликемический контроль даже при достаточно небольшой продолжительности заболевания могут способствовать отсутствию эффекта от тромболитической терапии. Ввиду недостаточной частоты клинической ситуации, позволяющей выполнение системного тромболизиса, нами обследована небольшая выборка больных (21 пациент). Полученные результаты предполагают дальнейшее изучения роли гликемического контроля на большей выборке больных ИИ и СД2 в «окне терапевтических возможностей».

### **3.9. Алгоритм выявления и дифференциальной диагностики нарушений углеводного обмена с возможностью определения менее благоприятного прогноза инсульта у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения**

Настоятельная клиническая потребность определения алгоритма выявления и дифференциальной диагностики нарушений углеводного обмена с возможностью определения менее благоприятного прогноза инсульта вызвана высокой распространенностью гипергликемии среди пациентов с острыми НМК.

Данный алгоритм был первоначально разработан по результатам анализа данных исследования 52 пациентов с острыми НМК.

С целью оценки эффективности предложенных мероприятий проведен последующий анализ результатов обследования 104 больных с ИИ. Из них 65 больных не имели указаний на СД в анамнезе, уровень глюкозы при поступлении в стационар от 6,1 ммоль/л и выше (в диапазоне от 6,1 до 11,8 ммоль/л) из них отмечен у трети – 21 пациент. Выполнение данного алгоритма позволило у 7 (33,3%) из них верифицировать диагноз СД2, тогда как у 14 (66,7%) пациентов диагноз СД не был подтвержден. В 10 случаях имело место стрессорное

повышение гликемии с уровнем глюкозы  $\geq 7$  ммоль/л, что могло спровоцировать ошибочную диагностику СД.

Таким образом, отсутствие дополнительных диагностических мероприятий подвергает пациентов как риску гипердиагностики СД, так и недооценки значимости повышения гликемии у больного с инсультом без соответствующего анамнеза.

Мероприятия, направленные на выявление и коррекцию дисгликемии следует начинать на этапе сбора жалоб и анамнеза с учетом клинической ситуации: по возможности с указанием времени диагностики и/или клинической манифестации СД. Определение наличия симптомов гипергликемии.

Определение гликемии должно проводиться всем больным с острыми НМК на догоспитальном этапе и при поступлении в стационар (Рисунок 25). Поскольку симптомы инсульта часто отмечаются сразу при пробуждении, а также получить достоверные данные у пациента с острым инсультом о том, принимал ли он пищу и когда, затруднительно, повышенными цифрами гликемии можно считать  $\geq 6,1$  ммоль/л (венозная плазма).

При наличии анамнеза СД или обнаружении гипергликемии  $\geq 6,1$  ммоль/л, рекомендованы контроль гликемии и определение HbA1c в первые 1-2 дня, что позволяет своевременно диагностировать СД, оценить качество гликемического контроля перед развитием ИИ и прогнозировать течение инсульта.

*Для пациентов без указаний на наличие сахарного диабета в анамнезе:*

выявление гликемии в венозной плазме  $\geq 7,0$  ммоль/л натощак (или  $\geq 11,1$  ммоль/л при случайном определении) и HbA1c  $\geq 6,5\%$  подтверждает наличие сахарного диабета и определяет менее благоприятный прогноз острого НМК и риск нарастания неврологического дефицита по сравнению с лицами без СД.

*Для пациентов без указаний на наличие сахарного диабета в анамнезе:*

выявление гликемии в венозной плазме  $\geq 6,1$  ммоль/л и  $< 7,0$  ммоль/л натощак и HbA1c  $\geq 6,5\%$  – провести повторное определение HbA1c в другой день. Повторное значение HbA1c  $\geq 6,5\%$  подтверждает наличие сахарного диабета и

определяет менее благоприятный прогноз острого НМК и риск нарастания неврологического дефицита по сравнению с лицами без СД.

*Для пациентов без указаний на наличие сахарного диабета в анамнезе:*

выявление гликемии в венозной плазме как  $\geq 6,1$  ммоль/л, так и  $\geq 7,0$  ммоль/л натощак (или  $\geq 11,1$  ммоль/л при случайном определении) и HbA1c  $< 6,5\%$  – наличие сахарного диабета не считать доказанным у пациента с острым НМК, состояние временно расценивать как стрессорную гипергликемию, проводить коррекцию гликемии по показаниям, отложить диагностику СД до конца острого периода инсульта, по истечении которого, в сомнительных случаях провести пероральный тест на толерантность к глюкозе.

*Для всех пациентов:*

Выявление HbA1c  $\geq 7,0\%$  подтверждает длительный период гипергликемии, предшествовавший развитию инсульта, и предопределяет менее благоприятный прогноз острого НМК и риск нарастания неврологического дефицита по сравнению с больными HbA1c  $< 7,0\%$  (Рисунок 25).

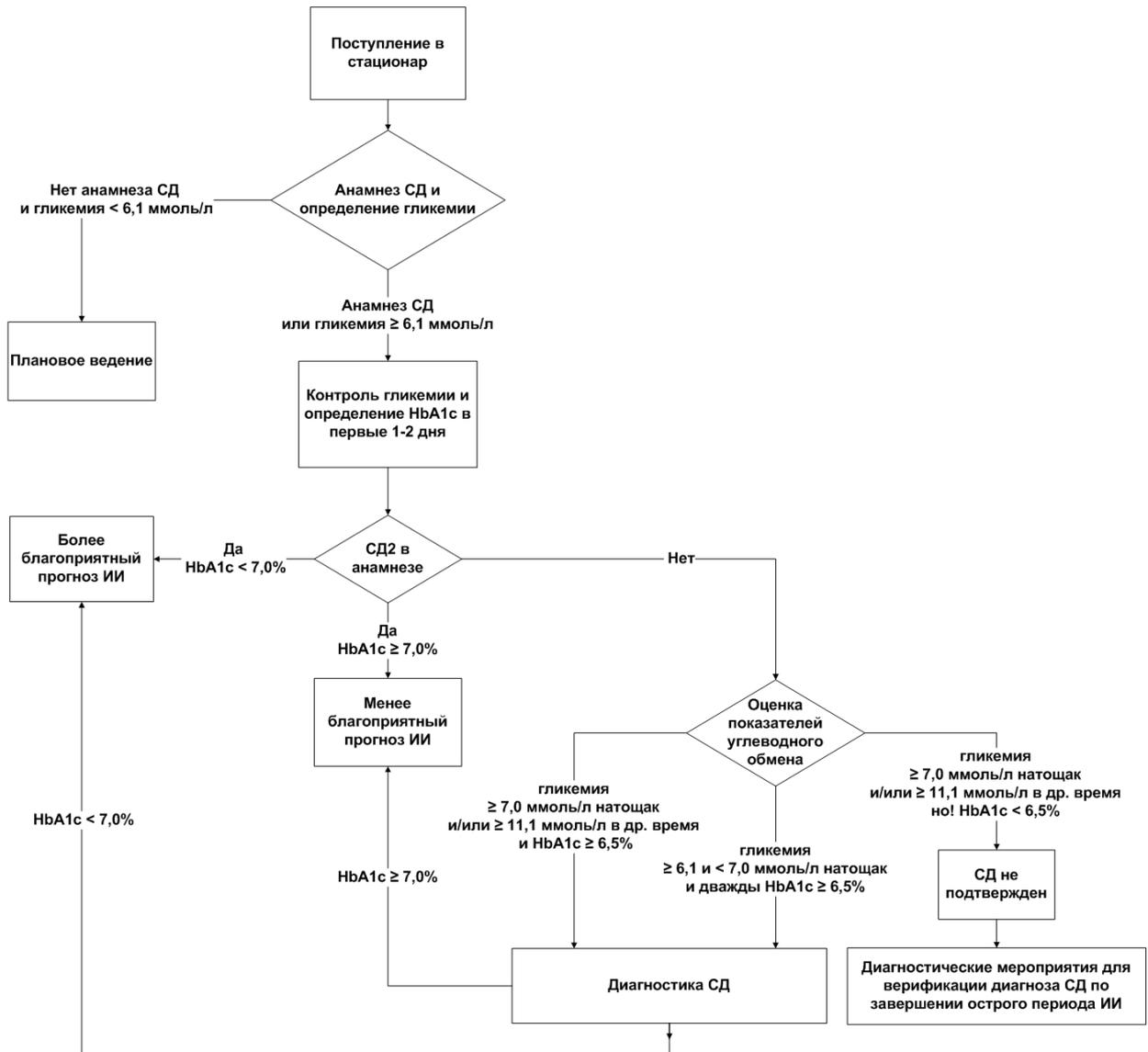
*Выявление уровня  $\leq 3,9$  ммоль/л и ниже у больных, получающих сахароснижающую терапию расценивать как состояние, требующее вмешательства и провести мероприятия по купированию гипогликемического состояния.*

*Всем пациентам с острыми НМК, получающим сахароснижающую терапию:*

При проведении лечения учитывать риск бессимптомной гипогликемии у всех пациентов с острыми НМК, а не только имеющих следующие состояния или нарушения: критическое состояние, нарушение сознания, грубые речевые нарушения.

При проведении инсулинотерапии в базис-болюсном режиме или режиме многократных инъекций определение гликемии перед каждым введением инсулина и дополнительно в ночные часы. У пациентов в критическом состоянии от 1 раз в час. При проведении непрерывной внутривенной инфузии инсулина –

от 1 раза в 2 часа до ежечасного определения в зависимости от клинической ситуации (состояния пациента и достижения целевых значений гликемии).



**Рисунок 25** – Алгоритм оценки углеводного обмена при ИИ: диагностика СД и оценка прогноза инсульта

## ГЛАВА 4. Хронические цереброваскулярные заболевания у больных сахарным диабетом 2 типа

### 4.1. Клинико-метаболическая характеристика больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями

Всего обследован 291 больной с хроническими ЦВЗ, из них 186 пациентов с СД2 (группа 3), возраст 63 [58; 69] лет, 85 мужчин; и 105 пациентов без СД, возраст 63 [58; 68] лет, 39 мужчин (группа 4). Общая характеристика пациентов представлена в таблицах 2 и 32.

**Таблица 32** – Клинико-метаболические параметры обследованных пациентов с хроническими ЦВЗ в зависимости от наличия СД2

Параметры	Пациенты с ХЦВЗ и СД2 (группа 3) (n=186)	Пациенты с ХЦВЗ без СД (группа 4) (n=105)	p
Перенесённые НМК ранее	88 (47,3%)	34 (32,4%)	<b>0,014</b>
Ангио-реконструктивные вмешательства на БЦА	39 (21,0%)	18 (17,1%)	0,527
Прием статинов в анамнезе	85 (45,7%)	37 (35,2%)	0,081
Триглицериды ммоль/л	1,9 [1,3; 2,9]	1,4 [1; 2,2]	<b>0,004</b>
Глюкоза плазмы, ммоль/л	7,4 [6,3; 8,4]	5,6 [5,3; 6]	<b>0,000</b>
ИТГ	5 [4,8; 5,2]	4,7 [4,5; 4,8]	<b>&lt;0,001</b>
ИР-НОМА2	2,6 [1,9;4,7]	1,9 [1,7;2,9]	<b>0,000</b>
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	71,3 [61,1; 82]	71 [59,6; 80]	0,785

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] или n (%)

Основными сосудистыми заболеваниями у всех больных в обеих группах являлись сочетание атеросклероза и артериальной гипертензии (Таблица 2). В обеих группах больных с хроническими ЦВЗ были пациенты с ожирением/избыточной массой тела. Представленность гипертонической болезни также была одинаковой: у 100% пациентов в группах 3 и 4.

Распространенность перенесенных ранее НМК (Таблица 32) у больных с СД2 статистически значимо превышала таковую у больных без СД. Пациенты группы СД2 чаще имели в анамнезе НМК по ишемическому типу. Так, ишемические инсульты в анамнезе у больных СД2 отмечены в 88 (47,3%) случаях, при этом по одному инсульту – у 68 больных, по 2 случая НМК у 17 больных, по 3 НМК у 2 пациентов, и у 1 больного отмечалось 4 инсульта в анамнезе.

Из 105 больных ХЦВЗ без СД ишемические НМК ранее перенесли 34 (32,4%) пациента, все имели по 1 случаю в анамнезе. Ангиореконструктивные операции ранее были выполнены пациентам обеих групп с сопоставимой частотой. Так, вмешательства ранее перенесли 39 (21%) пациентов с СД2, из них 1 операцию 26 больных, по 2 операции – 10 пациентов, по 3 операции 2 больных, 4 операции – 1 пациент. Среди пациентов с хроническими ЦВЗ без СД операции ранее перенесли 18 (17,1%) человек, из них 15 – по 1 операции, 3 пациента – 2 операции.

Курение встречалось с сопоставимой частотой в группах с СД2 и без СД, 30 (16,2%) и 18 (17,2%) соответственно, ( $p=0,826$ ).

При оценке липидограммы отмечены повышенные уровни ОХС в обеих группах. Частота приема статинов значимо не отличалась в группах. Уровни ЛПНП были несколько выше у пациентов с СД, но различия не достигли статистической значимости. При этом показатели ЛПВП были значимо ниже у больных ХЦВЗ и СД2: медиана составила 1,6 [1,3; 2] ммоль/л при 2,1 [1,7; 2,4] ммоль/л у пациентов без СД,  $p<0,001$ . Также выявлены отличия в значениях триглицеридов, уровень которых был выше у больных с СД2. При оценке результатов вычисления СКФ не выявлено различий в группах больных с хроническими ЦВЗ в зависимости от наличия СД2. Однако расчётная СКФ была статистически значимо ниже в группе больных СД2 с острыми НМК, чем у пациентов с хроническим формами ЦВЗ: медиана составила 63,3 [52,5; 75,5] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> против 71,3 [61,1; 82] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, соответственно ( $p=0,004$ ).

#### 4.2. Нейрокогнитивные нарушения у больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа

У всех обследованных пациентов 3-ей и 4-ой групп отмечались признаки поражения центральной нервной системы в виде вестибуло-атактического, цефалгического, астенического и мнестического синдромов, а у пациентов, перенесших НМК, были выявлены двигательные и чувствительные, координаторные, зрительные, речевые и другие нарушения различной степени выраженности.

Учитывая возросшую значимость когнитивной нагрузки на общество в целом, был проведен анализ результатов оценки когнитивных функций и психоэмоциональных расстройств у 105 пациентов с хроническими ЦВЗ и СД2 и 105 больных без СД в группах 3 и 4, соответственно. Среди обследованных больных выраженность изменений была выше у больных СД2 (Таблица 33).

**Таблица 33** – Результаты оценки когнитивных и психоэмоциональных нарушений у больных ЦВЗ в зависимости от наличия СД2 (по шкалам МоСА и HADS)

Шкала	Хронические ЦВЗ +СД2, n=105	Хронические ЦВЗ без СД, n=105
МоСА-тест, баллы	24,7 [23;25,9]	26 [24;28] *
Субъективные КН $\geq$ 26	38(36,2%)	56 (53,3%)
24-25	31 (29,5%)	30 (28,6%)
23-19	30 (28,6%)	14(13,3%)
18 и менее	6 (5,7%)	5 (4,8%)
Депрессия ср. балл	7,6 [5,1;9,3]	6,4 [3,2;9,5]*
$\geq$ 11 баллов	18 (17,1%)	3 (2,9%)*
Тревога ср. балл	6,9 [2,8;9,3]	6,7 [3,2;9,0]
$\geq$ 11 баллов	18 (17,1%)	16 (15,2%)

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] или n (%). \* – уровень статистической значимости  $p < 0,05$

По результатам нейропсихологического тестирования было показано, что у пациентов с хроническими ЦВЗ и СД2 результат оценки по шкале МоСА был ниже, чем у пациентов без СД ( $p < 0,005$ ). При этом среди больных хроническими

ЦВЗ в группе 3 (ЦВЗ+СД2) чаще, чем в группе 4 отмечались пациенты с когнитивными нарушениями (общий балл по шкале MoCA в интервале 23-19) ( $p=0,006$ ) (Таблица 33). Также у больных на фоне СД2 чаще встречались психоэмоциональные нарушения. Доля пациентов с клинически выраженной депрессией (балл по шкале HADS >11) составила 17,1%, равно как и с клинически выраженной тревогой среди больных СД2.

Сопоставление эмоционального статуса пациентов позволило выявить статистически значимо больший уровень депрессии в группе с хроническими ЦВЗ +СД2. Снижение фона настроения является типичным и ранним проявлением цереброваскулярной недостаточности и объясняет органическую природу депрессии у больных при СД согласно Яхно Н.Н., (2002) [81]. Выраженный тревожный фон у пациентов может приводить как к трудностям выполнения нейропсихологических шкал из-за неправильного распределения внимания, так и являться показателем беспокойства пациента по поводу ухудшения его когнитивных функций.

Ведущим симптомом нарушения когнитивных функций была недостаточность произвольной регуляции деятельности. Также отмечалось снижение общей психической активности, эпизодической памяти (при запоминании слов), снижение интеллектуальной гибкости (тест последовательного соединения букв и цифр), нарушение конструктивного праксиса (тест рисования часов) (Таблица 34).

**Таблица 34** – Показатели нейропсихологических тестов у больных ЦВЗ в зависимости от наличия СД2

Нейропсихологический тест	Хронические ЦВЗ +СД2, n=105	Хронические ЦВЗ без СД, n=105	p
Батарея тестов лобной дисфункции, баллы	16,2 [15,3; 17,9]	17 [16,5; 18,5]	<0,001
Тест последовательного соединения цифр и букв (секунды)	181 [140; 182]	162 [98; 149]	0,001
Тест рисования часов, баллы	8,2 [7,5; 8,9]	8,9 [8,1; 9,7]	<0,001

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]

Следует отметить, что нарушения зрительно-конструктивной деятельности в тесте рисования часов отмечались у 71,4% (75 человек) больных СД2, медиана составила 8,2 [7,5; 8,9] балла. Анализ данных выявил сочетание нарушений регуляторной и мнестической функции – у 14 (13,3%) больных, тогда как первичная недостаточность запоминания новой информации отмечалась у 6 (5,7%) больных. У 21 (20%) пациентов в группе хронических ЦВЗ + СД2 наблюдались нарушения памяти, отражающие дисфункцию структур гиппокампового комплекса.

Результаты проведения нейропсихологических тестов выявили характерные для энцефалопатии сосудистого генеза изменения, которые проявлялись регуляторными нарушениями, снижением памяти и нарушением кинетического праксиса, что обусловлено диссоциацией корково-подкорковых связей. В этой же группе отмечалось более значимое в сравнении с группой без СД снижение интеллектуальной гибкости (у пациентов отмечалось большее количество ошибок, персеверации и упрощения задания при выполнении теста последовательного соединения букв и цифр). Указанные результаты обследования отражают большую заинтересованность дорсолатеральных отделов лобной коры у больных с выраженной цереброваскулярной недостаточностью.

Для верификации и определения степени поражения вещества головного мозга было проведено МРТ исследование. При проведении МРТ по результатам качественной оценки степени изменений белого вещества у всех обследованных пациентов обнаружены признаки сосудистого поражения головного мозга. У пациентов группы 3 (с хроническими ЦВЗ+СД2) чаще встречались более выраженные изменения в виде гиперинтенсивности белого вещества и расширения ликворных пространств (Таблица 35) при сопоставимом выявлении лакун.

**Таблица 35** – Нейровизуализационные феномены у больных хроническими ЦВЗ

Нейровизуализационные феномены	Хронические ЦВЗ +СД2, n=105	Хронические ЦВЗ без СД2, n=105
Гиперинтенсивность белого вещества (по модифицированной шкале Fazekas)		
1 стадия	45 (42,9%)	52 (49,5%)
2 стадия	29 (27,6%)	31 (29,5%)
3 стадия	31 (29,5%)*	-
Лакуны	23 (21,9%)	21 (20%)
Расширение ликворосодержащего пространства, степень умеренная	35 (33,3%)	-
легкая	31 (29,5%)*	21 (20%)

Примечание: данные представлены в виде n (%). \* – уровень статистической значимости  $p < 0,05$

Таким образом, в группе 3 с сочетанной патологией выявлялись когнитивные и эмоциональные расстройства, а также чаще отмечена гиперинтенсивность белого вещества и расширение ликворосодержащего пространства.

#### **4.3. Атеросклероз брахиоцефальных артерий у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа**

Для оценки состояния макрососудистого русла у больных с хроническими ЦВЗ было выполнено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (Таблица 36).

Нами не были отмечены различия между группами как при оценке выявляемости атеросклероза в целом, так и при сопоставлении групп по частоте обнаружения начальных и умеренных атеросклеротических изменений. Но частота выявления стенозов ВСА от 60% и 70% статистически значимо была выше у больных СД2. Наличие стеноза сонной артерии от 60% отмечалось чаще у больных с СД2: 67 (36%) против 25 (23,8%) у больных без СД ( $p = 0,035$ ).

**Таблица 36** – Выраженность и распространенность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у больных хроническими ЦВЗ в зависимости от наличия СД2

Параметры	ЦВЗ и СД2 (группа 3), n = 186	ЦВЗ без СД (группа 4), n = 105	p
Атеросклероз БЦА	182 (97,8%)	101 (96,2%)	0,465
Толщина КИМ, мм	1,2 [1,1; 1,2]	1,2 [0,9; 1,2]	0,094
<b>Выраженность атеросклеротического поражения</b>			
Утолщение КИМ	26 (14%)	24 (22,9%)	0,103
АСБ, стеноз ВСА до 30%	43 (23,1%)	24 (22,9%)	
АСБ, стеноз ВСА от 30% до 50%	42 (22,6%)	23 (21,9%)	
АСБ, стеноз ВСА от 50% до 70%	29 (15,6%)	18 (17,1%)	
АСБ, стеноз ВСА от 70% и окклюзия	42 (22,6%)	12 (11,4%)	
Наличие стеноза ВСА от 50%	71 (38,2%)	30 (28,6%)	0,123
гемодинамически значимый стеноз ВСА от 60%	67 (36,0%)	25 (23,8%)	<b>0,035</b>
<b>Распространенность атеросклероза (наличие АСБ)</b>			
Одностороннее поражение ВСА	31 (16,7%)	24 (22,9%)	<b>0,002</b>
Двустороннее поражение ВСА	70 (37,6%)	42 (40,0%)	
Сочетанное поражение ВСА и ПА	55 (29,6%)	11 (10,5%)	

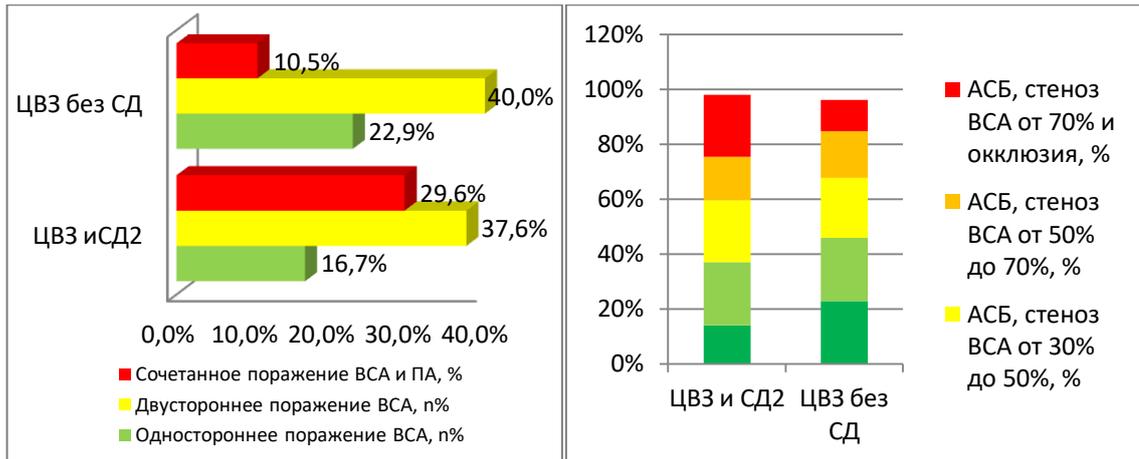
Примечание: данные представлены в виде n (%) или медианы Me [Q1; Q3], мм.

Для оценки вероятности выявления значимого стеноза ВСА у больных с ЦВЗ было проведено вычисление отношения шансов выявления стенозов от 50%, от 60% и от 70% в зависимости от наличия СД2 (Таблица 37).

**Таблица 37** – Отношение шансов выявления клинически значимых стенозов у больных хроническими ЦВЗ в зависимости от наличия СД2

Стеноз	СД2, n	Без СД, n	ОШ	95% ДИ ОШ		p
>=50%	71/186	30/105	1,5435	0,9208	2,5871	0,124
>=60%	67/186	25/105	1,8017	1,0502	3,0908	<b>0,036</b>
>=70%	42/186	12/105	2,2604	1,1309	4,518	<b>0,027</b>

При оценке распространенности атеросклеротического процесса в брахиоцефальных артериях в обеих группах обследованных пациентов преобладало двустороннее поражение ВСА. Однако одновременное вовлечение и позвоночных артерий отмечено у больных СД2 почти в 30%, тогда как у пациентов группы 3 – в 10,5% (Рисунок 26).



**Рисунок 26** – Распространенность и выраженность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у больных ХЦВЗ в зависимости от наличия СД2

Следует отметить, что при оценке выраженности поражения брахиоцефальных артерий в зависимости от наличия НМК в анамнезе или подостро нарастающей ишемии мозга нами не выявлено значимой разницы между подгруппами больных без СД, тогда как в группе 3 у больных СД2 стенозы ВСА от 60% и от 70% обнаружены значимо чаще у пациентов, перенесших ранее НМК (Таблица 38). Сочетанное поражение ВСА и ПА в группе больных СД2 встречалось с сопоставимой частотой как при наличии перенесенных ранее НМК, так и в случае хронической ишемии мозга.

**Таблица 38** – Выраженность и распространенность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий в зависимости от клинических проявлений цереброваскулярной недостаточности

Параметры	ЦВЗ и СД2 (группа 3) (n=186)			ЦВЗ без СД (группа 4) (n=105)		
	ХИМ, n=98	НМК, n=88	p1	ХИМ, n=71	НМК n=34	p2
<b>Выраженность АС</b>						
Утолщение КИМ	18 (18,4%)	8 (9,1%)	<b>0,024</b>	16 (22,5%)	8 (23,5%)	<b>0,800</b>
АСБ, стеноз ВСА до 30%	26 (26,5%)	17 (19,3%)		15 (21,1%)	9 (26,5%)	
Стеноз ВСА от 30% до 50%	24 (24,5%)	18 (20,5%)		16 (22,5%)	7 (20,6%)	
Стеноз ВСА от 50% до 70%	13 (13,3%)	16 (18,2%)		14 (19,7%)	4 (11,8%)	
Стеноз ВСА от 70%	14 (14,3%)	28 (31,8%)		7 (9,9%)	5 (14,7%)	
стеноз ВСА от 60%	27 (27,6%)	44 (50%)	<b>0,002</b>	21 (29,6%)	9 (26,5%)	<b>0,820</b>
<b>Распространенность АС</b>						
Одностороннее поражение ВСА	20 (20,4%)	11 (12,5%)	<b>0,133</b>	14 (19,7%)	10 (29,4%)	<b>0,041</b>
Двустороннее поражение ВСА	34 (34,7%)	36 (40,9%)		29 (40,8%)	13 (38,2%)	
Сочетанное поражение ВСА и ПА	23 (23,5%)	32 (36,4%)		9 (12,7%)	2 (5,9%)	

Примечание: данные представлены в виде n (%). p1 – уровень значимости различий между подгруппами больных СД2; p2 – уровень значимости различий между подгруппами больных без СД

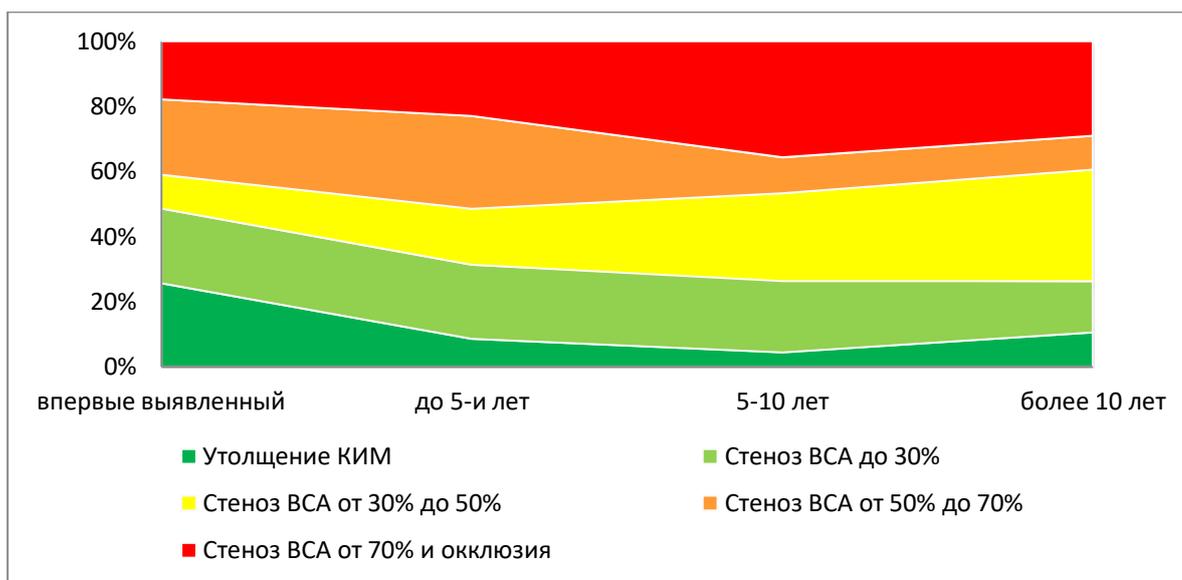
Для определения влияния хронической гипергликемии на тяжесть атеросклероза нами проведена оценка выраженности атеросклеротического поражения ВСА в зависимости от длительности анамнеза СД2. Результаты представлены в Таблице 39, на Рисунке 27.

**Таблица 39** – Выраженность и распространенность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий в зависимости от длительности СД2 у пациентов с хроническими ЦВЗ

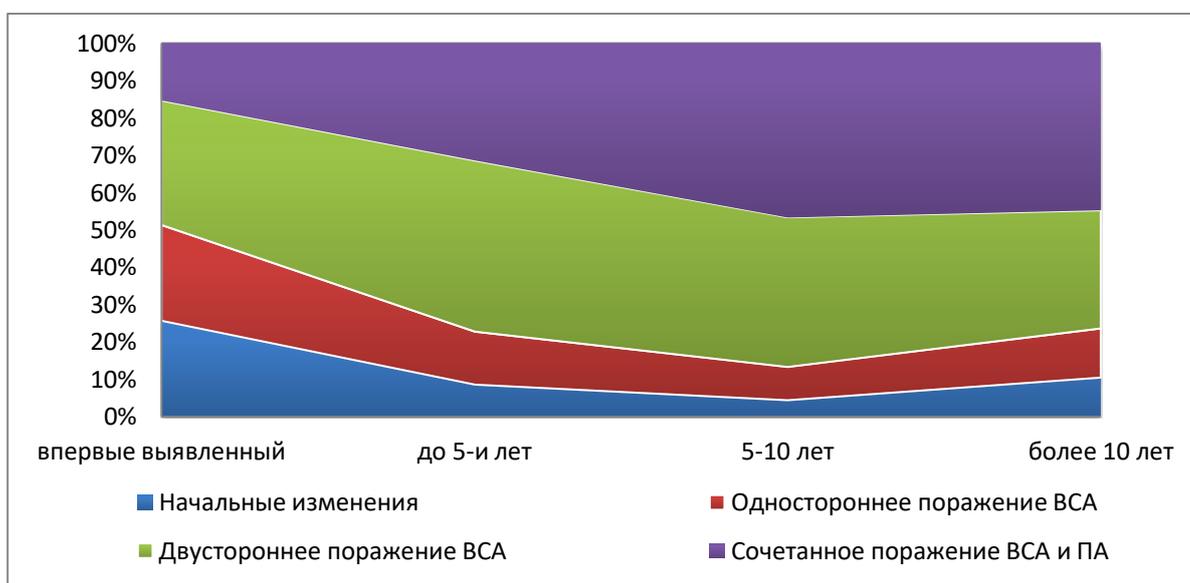
Степень поражения БЦА	Длительность СД2 у больных хроническими ЦВЗ			
	впервые выявленный n=39	до 5-и лет n=36	5-10 лет n=45	более 10 лет n=38
<b>Выраженность атеросклеротического поражения</b>				
Утолщение КИМ	10 (25,6%)	3 (8,3%)	2 (4,4%)	4 (10,5%)
Стеноз ВСА до 30%	9 (23,1%)	8 (22,2%)	10 (22,2%)	6 (15,8%)
Стеноз ВСА от 30% до 50%	4 (10,3%)	6 (16,7%)	12 (26,7%)	13 (34,2%)
Стеноз ВСА от 50% до 70%	9 (23,1%)	10 (27,8%)	5 (11,1%)	4 (10,5%)
Стеноз ВСА от 70% и окклюзия	7 (17,9%)	8 (22,2%)	16 (35,6%)	11 (28,9%)
Стеноз ВСА от 50%	16 (41%)	18 (50%)	21 (46,7%)	15 (39,5%)
Стеноз ВСА от 60%	15 (38,5%)	17 (47,2%)	20 (44,4%)	14 (36,8%)
<b>Распространенность атеросклеротического поражения</b>				
Одностороннее поражение ВСА	10 (25,6%)	5 (13,9%)	4 (8,9%)	5 (13,2%)
Двустороннее поражение ВСА	13 (33,3%)	16 (44,4%)	18 (40%)	12 (31,6%)
Сочетанное поражение ВСА и ПА	6 (15,4%)	11 (30,6%)	21 (46,7%)	17 (44,7%)

Примечание: данные представлены в виде n (%)

По полученным данным, на этапе диагностики СД2 у больных хроническими ЦВЗ зарегистрировано наличие атеросклеротического поражения ВСА, степень которого может достигать 50% и выше, с увеличением длительности анамнеза СД частота встречаемости вовлечения нескольких бассейнов и клинически значимых стенозов возрастала.



### 1 – Выраженность атеросклеротического поражения ВСА



### 2 – Распространенность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий

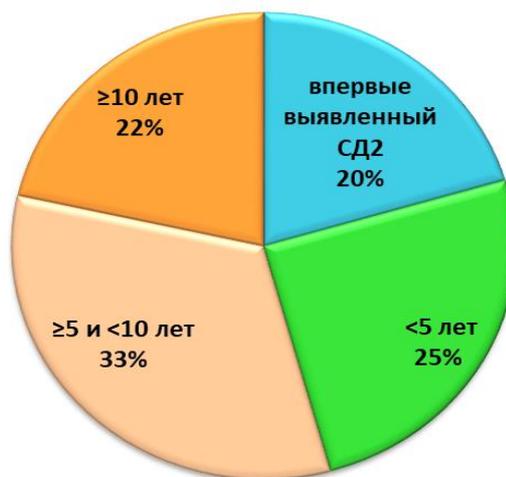
**Рисунок 27** – Выраженность и распространенность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий в зависимости от длительности СД2

Таким образом, у больных хроническими ЦВЗ уже на этапе диагностики и непродолжительного анамнеза заболевания СД2 регистрируется атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, в том числе клинически значимое. Выраженность и распространенность атеросклероза БЦА возрастает с увеличением длительности анамнеза СД2.

#### 4.4. Параметры углеводного обмена и гипогликемические состояния у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническими ишемическими цереброваскулярными заболеваниями

У обследованных нами пациентов развитие, как острого ишемического повреждения головного мозга, так и хронических ЦВЗ произошло при небольшой давности существования сахарного диабета.

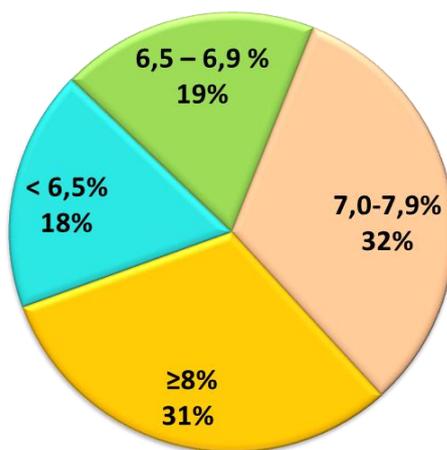
При изучении анамнестических данных было получено, что длительность СД2 в целом по группе составила 5 [1;10] лет; продолжительность известного заболевания СД2 была относительно невелика, медиана составила 6 [4; 10] лет. При этом впервые выявлен СД2 у 38 (20,4%) больных, историю выявленного ранее СД2 < 5 лет имели 47 (25,3%) больных,  $\geq 5$  и <10 лет – 61 (32,8%) пациентов и  $\geq 10$  лет – 40 (21,5%) больных (Рисунок 28).



**Рисунок 28** – Распределение пациентов с хроническими ЦВЗ по длительности СД2

У больных СД2 отмечены в целом умеренно повышенные значения глюкозы плазмы натощак: медиана 7,4 [6,3; 8,4] ммоль/л, среднее значение 7,9 ммоль/л в диапазоне от 2,9 до 26,2 ммоль/л и HbA<sub>1c</sub>: медиана составила 7,3 [6,7; 8,4]%, среднее значение 7,7±1,7%, что ожидаемо выше, чем у пациентов без СД: 5,6 [5,3; 6,0] ммоль/л, (p=0,002) и 5,6 [5,5; 5,9]%, (p=0,001), соответственно. Уровень HbA<sub>1c</sub> в диапазоне 7,0-7,9% отмечен у 60 (32,3%) больных,  $\geq 8\%$  – 58

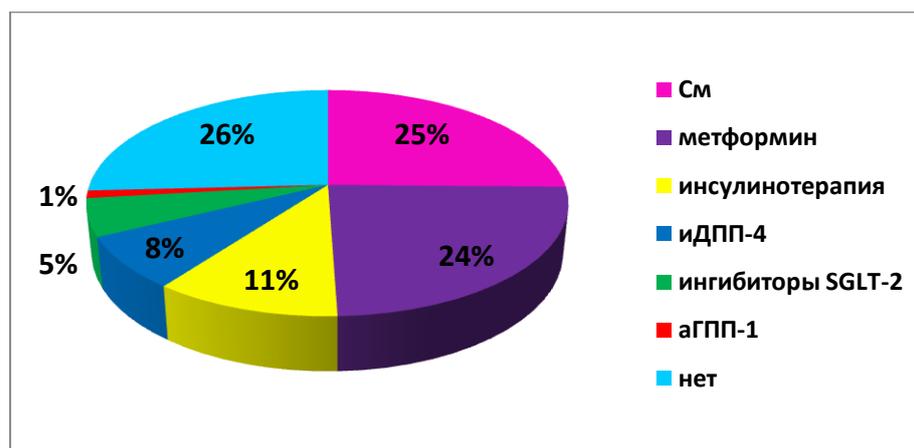
(31,2 %) пациентов (Рисунок 29). У пациентов с впервые выявленным СД2 медианные значения  $HbA_{1c}$  составили 7,3 [6,8; 7,8]%



**Рисунок 29** – Распределение пациентов с хроническими ЦВЗ и СД2 по уровню  $HbA_{1c}$

Пациенты до поступления в стационар получали лечение: монотерапия метформином – 45 (25%), препараты иДПП-4 в виде монотерапии или в сочетании с метформином – 14 (8%), препараты сульфонилмочевины (гликлазид, глибенкламид, глимепирид) в виде монотерапии или в сочетании с метформином – 47 (25%), терапию препаратами иНГЛТ-2 – 10 (5%) больных, терапию аГПП-1 только 2 пациента (1%), инсулинотерапию в различных режимах, в том числе в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами – 20 (11%) пациентов.

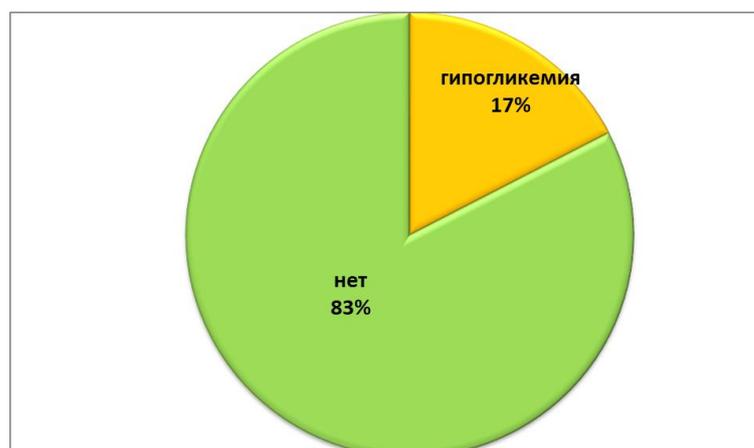
Самым частым вариантом было отсутствие медикаментозного лечения – 48 человек (26%), при этом не знали о наличии СД 38 больных, а остальные 10 пациентов не принимали препараты перед госпитализацией неопределенное время при наличии известного ранее СД2 (Рисунок 30).



**Рисунок 30** – Распределение больных с хроническими ЦВЗ в сочетании с СД2 по виду терапии, получаемой до поступления в стационар

### Гипогликемические состояния у больных с хроническими ЦВЗ и СД2

Всего зафиксировано 24 эпизода снижения гликемии  $\leq 3,9$  ммоль/л или симптоматические гипогликемии без объективного снижения гликемии ниже 4 ммоль/л, что составило 13% от общего числа больных и 17,4% от числа пациентов, получавших сахароснижающую терапию (Рисунок 31). Необходимо отметить отсутствие тяжелых эпизодов гипогликемии.



**Рисунок 31** – Частота выявления гипогликемических состояний у больных хроническими ЦВЗ и СД2

Отмечены 8 эпизодов симптоматической гипогликемии, когда у пациентов имелись жалобы на головокружение, слабость и недомогание при значениях глюкозы крови от 4,0 до 4,7 ммоль/л. Они зафиксированы в тех случаях, когда

больной предъявлял жалобы и связывал состояние со снижением гликемии или врач расценивал появление жалоб связанным с гипогликемией.

Зафиксированы 16 эпизодов гликемии 3,9 ммоль/л и ниже. У 8 из них снижение гликемии сопровождалось неспецифическим жалобами на слабость и головокружение, дрожь, а 8 пациентов дополнительных жалоб не предъявляли (из них 2 пациентов имели, в том числе, и речевые нарушения). Гипогликемические состояния были выявлены в ходе планового определения глюкозы. У 1 больной гликемия составила 2,9 ммоль/л натощак. Гипогликемия была бессимптомной, жалоб пациентка дополнительно не предъявляла.

Возраст больных с гипогликемическими состояниями был выше: медиана составила 68 [61;74] лет, тогда как у больных без отмеченных эпизодов гипогликемии составила 63 [58;68] лет ( $p=0,032$ ).

Гипогликемические состояния были ассоциированы с увеличением длительности заболевания СД2. Так, медиана длительности СД2 у больных без отмеченных эпизодов гипогликемии составила 5 [1;8] лет при 10 [5,5;14] лет у пациентов с гипогликемическими эпизодами ( $p<0,001$ ).

Медиана значений  $HbA_{1c}$  у больных с гипогликемией составила 7,2 [6,5;8,5]% (от 5,6 до 14,7%). При детализации проводимой терапии выявлено, что гипогликемические состояния отмечались у больных, получавших препараты сульфонилмочевины – 17 (70,8%) и инсулинотерапию – 4 (16,7%) пациентов, остальные 3 пациента описывали симптомы, которые были расценены как гипогликемия на фоне приема метформина в виде монотерапии или в сочетании с иДПП-4.

Частота НМК в анамнезе у больных с выявленными гипогликемическими эпизодами составила 45,8% (у 11 пациентов) была сопоставимой с частотой у больных СД2 без отмеченных гипогликемических состояний 47,5% (у 77 больных).

На основании проведенных расчетов СКФ у больных по всей группе больных СД2 медиана составила 71,3 [61,1;82,] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Снижение СКФ в диапазоне 45-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> было отмечено у 28 (15%) больных, а менее 45

мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – у 8 (4,3%) больных. При анализе результатов исследования почечной функции среди 24 больных, у которых были отмечены гипогликемические состояния, выявлено, что у 8 (33,3%) СКФ была в диапазоне 45-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, и у 2 (8,3%) – менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Частота снижения СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у больных с гипогликемическими состояниями была выше, чем у пациентов без зафиксированных эпизодов гипогликемии: 41,6% против 16%, соответственно (p=0,004).

#### **4.5. Глюкозолипотоксичность как предиктор атеросклеротического поражения внутренней сонной артерии**

##### **Инсулинорезистентность у больных с хроническими ЦВЗ**

Инсулинорезистентность, лежащая в основе метаболических нарушений и СД2, может быть ассоциирована с атеросклеротическим сосудистым поражением и когнитивными нарушениями. Для оценки инсулинорезистентности в группах больных с хроническими ЦВЗ нами были использованы две модели: НОМА2–ИР и ИТГ. При исследовании уровня инсулинорезистентности по индексу НОМА2–ИР отмечено значимое его повышение у пациентов с СД2: медиана составила 2,6 [1,9; 4,7] против 1,9 [1,7; 2,9] у пациентов без СД, соответственно.

Сходные результаты, свидетельствующие о наличии ИР в обеих обследованных группах, с большей выраженностью у больных СД2 получены при использовании оценки ИР с помощью ИТГ. Индекс ИТГ, как показатель метаболического неблагополучия, продемонстрировал сопоставимые повышенные значения при СД2, как у пациентов с острыми НМК, так и в случае хронических форм ЦВЗ.

При этом отмечено, что и у пациентов без СД не только с острым ИИ, но и с хроническими ЦВЗ результат вычисления ИТГ соответствовал повышенным значениям, медиана составила 4,7 [4,6; 4,9] и 4,7 [4,5; 4,8], соответственно.

## Оценка глюкозолипотоксичности с использованием ИТГ и атеросклероз ВСА

В связи с выявленным выраженным атеросклеротическим поражением БЦА у больных ЦВЗ, которое сопровождалось не только повышением гликемических параметров, но и повышением ИТГ, выполнено исследование прогностической ценности данного индекса. Проведен анализ результатов дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и значений ИТГ у пациентов групп 3 и 4 с хроническими ЦВЗ и атеросклерозом внутренних сонных артерий, (n=120), СД2 у 64 (53,3%) больных. В исследование были включены больные, у которых отсутствовали в анамнезе указания на перенесенное НМК любой этиологии (как ишемического, так и геморрагического генеза), наличие ИБС или верифицированного ранее атеросклероза артерий нижних конечностей. В данный анализ также не были включены больные с острым инсультом, поскольку уровень глюкозы крови в этом случае может изменяться по типу стрессорной гипергликемии.

Группу контроля составили 86 человек без атеросклеротических бляшек в ВСА и известных сердечно-сосудистых заболеваний, 10 (11,6%) обследованных с СД2. Результаты оценки метаболических параметров больных с наличием атеросклеротического поражения ВСА и лиц контрольной группы представлены в Таблице 40.

У лиц группы контроля медиана значения ИТГ составила 4,6 [4,45;4,7]. При этом у большинства – у 81 (94.2%) лиц без атеросклероза значения ИТГ составили менее 5, из них результат менее 4,5 отмечен у 25 (29,1%) человек, а повышение от 5 – отмечено лишь у 5 (5,8%) обследованных.

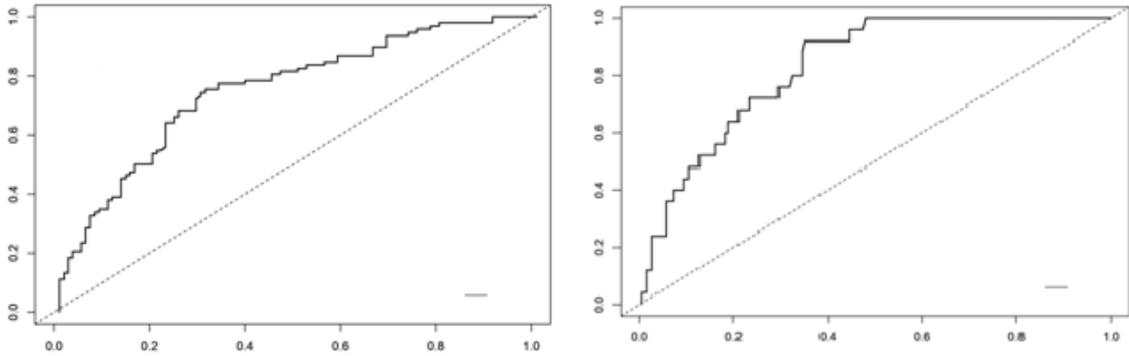
**Таблица 40** – Результаты лабораторных и инструментальных исследований больных с атеросклерозом ВСА и лиц группы контроля

Показатель	ЦВЗ, атеросклероз ВСА, n=120	Лица без АСБ в ВСА, (контроль), n=86	p
Глюкоза плазмы, ммоль/л	6,3 [5,5; 7,5]	5,5 [4,9; 6,2]	<b>&lt;0,001</b>
ХС, ммоль/л	6,3 [5,1; 7,1]	4,7 [3,9; 5,2]	<b>&lt;0,001</b>
ЛПНП, ммоль/л	2,5 [2,1; 3,4]	2,2 [0,9; 2,5]	<b>0,012</b>
Триглицериды, ммоль/л	1,9 [1,3; 2,9]	1,1 [0,9; 1,4]	<b>&lt;0,001</b>
ИТГ	4,9 [4,7; 5,2]	4,6 [4,45; 4,7]	<b>&lt;0,001</b>
АСБ, стеноз менее 60%	73 (61%)	–	–
АСБ, стеноз ВСА от 60%	25 (21%)	–	–

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] или n (%)

Среди больных с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий чаще всего регистрировалось наличие атеросклеротической бляшки со стенозированием ВСА менее 60%, в 21% случаев зарегистрировано наличие атеросклеротического стеноза ВСА от 60%; значения ИТГ были выше 4,5, медиана составила 4,9 [4,7; 5,2].

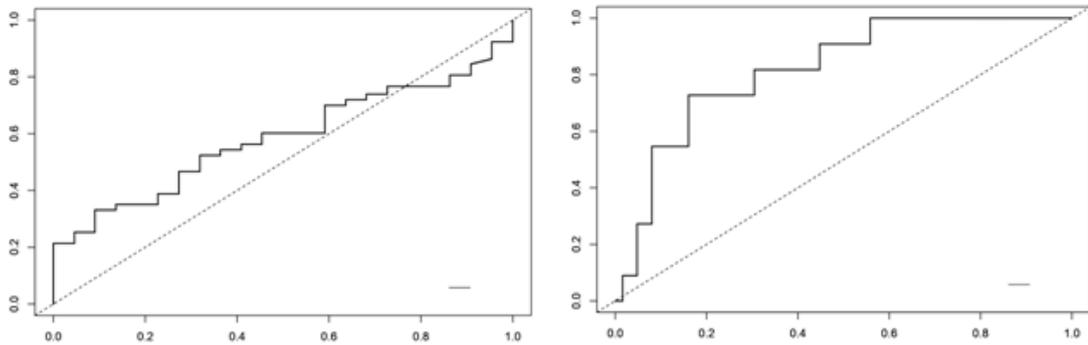
Для оценки прогностической роли ИТГ в выявлении значимого стеноза ВСА (от 60% просвета сосуда) был проведен ROC- анализ, результаты которого представлены на Рисунке 32 и в Таблице 41.



1

2

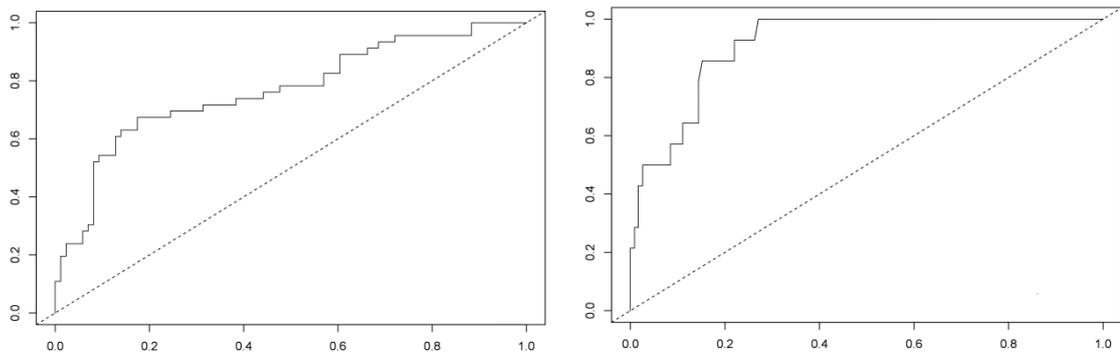
ROC- кривые ИТГ среди всех обследованных лиц



1

2

ROC- кривые ИТГ для пациентов с СД2



1

2

ROC- кривые ИТГ для лиц без СД

**Рисунок 32** – ROC-кривые для ИТГ как предиктора выявления атеросклеротического поражения ВСА. 1- Наличие атеросклеротических бляшек; 2- выявление каротидного стеноза от 60%. Ось абсцисс - 1-специфичность; ось ординат – чувствительность.

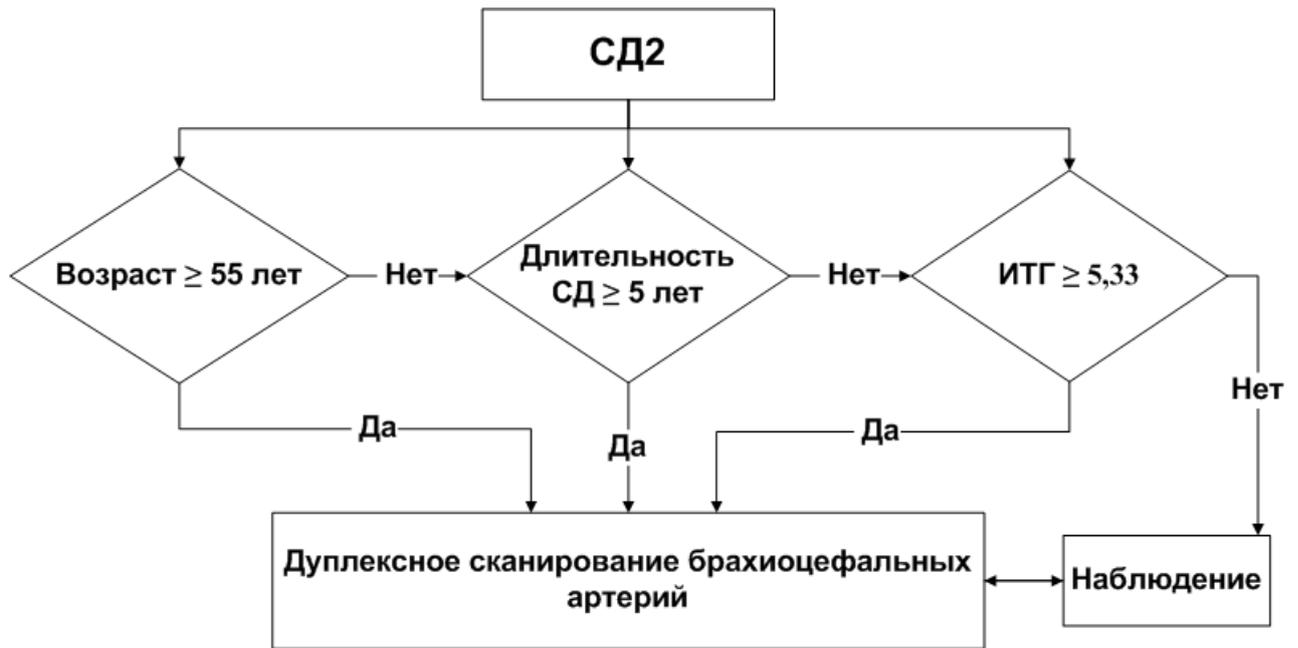
В целом по итогам построения ROC-кривых для всех обследованных лиц уровень ИТГ в 4,84 определен как отрезная точка при выявлении значимого стеноза ВСА (чувствительность – 92%, специфичность – 64,6%).

**Таблица 41** – ИТГ как предиктор наличия атеросклеротических бляшек ВСА и значимого стеноза ВСА (результаты построения ROC-кривых)

Модель	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	<i>P</i>	Пороговый уровень	Чувствительность	1-Специфичность
Наличие АСБ в ВСА для всех обследованных лиц	0,759	0,033	<b>&lt;0,001</b>	4,733	0,755	0,694
Стеноз ВСА от 60% для всех обследованных лиц	0,823	0,034	<b>&lt;0,001</b>	4,84	0,920	0,646
Наличие АСБ в ВСА при СД2	0,579	0,067	0,230	5,30	0,327	0,909
Стеноз ВСА от 60%, при СД2	0,821	0,062	<b>&lt;0,001</b>	5,33	0,727	0,841
Наличие АСБ в ВСА без СД	0,7671	0,045	<b>&lt;0,001</b>	4,71	0,674	0,826
Стеноз ВСА от 60% без СД	0,9153	0,028	<b>&lt;0,001</b>	4,71	1	0,729

При разделении обследованных лиц в зависимости от наличия СД2 было выявлено, что у больных СД2 при оценке значения ИТГ в качестве предиктора значимого стеноза ВСА площадь под кривой составила 0,821 (чувствительность - 73%, специфичность - 84%), при этом пороговое значение ИТГ было существенно выше и составило 5,3. У лиц без СД2 площадь под кривой 0,9153 была зарегистрирована для значимых стенозов ВСА, в качестве порогового значения определен уровень ИТГ в 4,71.

С учетом значимости своевременной диагностики стенозирующего атеросклероза БЦА, возрастной категории обследованных пациентов с острыми НМК и СД2 нижний квартиль – 55 лет, анамнеза СД на момент развития ИИ около 5-ти лет и полученных результатов взаимосвязи повышения ИТГ от 5,3 и значимого стеноза ВСА предложен следующий алгоритм отбора больных СД2 для дуплексного сканирования БЦА (Рисунок 33).



**Рисунок 33** – Алгоритм отбора больных СД2 для дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий

## **ГЛАВА 5. Симптомная и асимптомная ишемия головного мозга у больных сахарным диабетом 2 типа после каротидной реваскуляризации**

Роль СД в возникновении «немого» по течению повреждения мозга в ходе ангиореконструктивных вмешательств недостаточно исследована. Для оценки риска ишемического повреждения головного мозга при проведении хирургического лечения атеросклеротического стеноза ВСА были включены 164 со стеноокклюзирующим поражением ВСА атеросклеротического генеза, в том числе 66 больных СД2.

Характеристика участников исследования представлена в Таблице 42.

**Таблица 42** – Клиническая характеристика пациентов, получивших хирургическое лечение стеноза ВСА

Характеристики	Группа 5, СД2 (n=66)			Группа 6, без СД (n=98)			p1
	КАС, n=38 (57,6%)	КЭАЭ, n=28 (42,4%)	p2	КАС, n=62 (63,3%)	КЭАЭ, n=36 (36,7%)	p3	
Пол: мужчины/женщины	50 (75,8%)/16 (24,2%)			72 (73,5%)/26 (26,5%)			0,741
Пол: мужчины	28 (74%)	22 (78%)	0,708	45(72,6%)	25 (69,4%)	0,735	
женщины	10 (26%)	6 (22%)		17(27,4%)	11 (30,6%)		
Возраст, лет	66,5 [59,3; 71]			64 [58,3; 69]			0,141
Возраст, лет	65,5 [59,3; 71]	67 [60,8; 71]	0,610	64 [59; 69,8]	63 [58; 67,3]	0,378	
Возраст (60 лет и старше)	28 (74%)	21 (75%)	0,926	43 (69,4%)	26 (72,2%)	0,769	
Перенесенные ранее НМК	29 (43,9%)			28 (28,6%)			<b>0,043</b>
Асимптомное течение стеноза	17 (45%)	20 (71%)	0,035	41 (66,1%)	28 (77,8%)	0,221	
Симптомное течение стеноза	21 (55%)	8 (29%)		21 (33,9%)	8 (22,2%)		
ИБС	29 (43,9%)			42 (42,9%)			0,902
	17 (45%)	12 (43%)	0,880	29 (46,8%)	13 (36,1%)	0,302	
Гипертоническая болезнь	38 (100%)	28 (100%)	1	60 (96,8%)	35 (97,2%)	0,916	
ФП	15 (22,7%)			21 (21,4%)			0,843
	10 (26%)	5 (18%)	0,442	16 (25,8%)	5 (13,9%)	0,166	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,4 [28; 34]			28 [26,2; 30]			<b>0,002</b>
ОХС, ммоль/л	4,9 [4; 5,9]			5,4 [3,7; 7,9]			<b>0,012</b>
ЛПНП, ммоль/л	1,8 [1,7; 2,9]			1,7 [1,3; 2,6]			0,456
ТГ, ммоль/л	1,9 [1,3; 2,9]			2,2 [1,2; 3]			0,225
НбА <sub>1с</sub> , %	7,7 [6,5; 8,9]	7,7 [6; 9,3]	1	-	-		
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	7,7 [6,5; 8,9]	7,7 [6; 9,3]	1	5,1 [4,5; 6,1]	5,7 [5,1; 6]	0,052	

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]или n (%). p1 – уровень значимости различий между группами; p2 – уровень значимости различий между подгруппами больных СД2; p3 – уровень значимости различий между подгруппами больных без СД

Включенные в исследование пациенты 5-й и 6-й групп не имели статистически значимых различий по возрасту, гендерному признаку, сопутствующим сердечно-сосудистым заболеваниям ( $p > 0,05$ ). В ангиореконструктивных операциях в обеих группах чаще нуждались пациенты старше 60 лет, среди которых преобладали лица мужского пола (75,8% и 73,5% соответственно). Почти у всех пациентов обеих групп диагностировалась гипертоническая болезнь. Наличие ИБС и фибрилляция предсердий встречались у больных СД2 и без такового с сопоставимой частотой: 43,9% против 42,9% ( $p = 0,902$ ) и 22,7% против 21,4%, ( $p = 0,843$ ), соответственно. При этом распространенность перенесенных ранее НМК у больных с СД2 составила 43,9%, что статистически значимо превышает таковую у больных без СД 28,6% ( $p = 0,043$ ). Больные с СД2, нуждавшиеся в проведении ангиореконструктивных операций, имели значимо более высокий ИМТ, чем больные без СД.

Отдельные показатели липидного спектра, даже при отсутствии статистически значимых различий между группами, превышали референсные значения атерогенных параметров среди пациентов как с отсутствием, так и наличием СД2. Уровень ОХС в группе пациентов с СД2 составил 4,9 [4; 5,9] ммоль/л, в группе больных без СД медиана была значимо выше: 5,4 [3,7; 7,9] ммоль/л. Исследованные группы значимо не отличались по уровню ЛПНП и ТГ.

Кетонурии у обследованных пациентов выявлено не было.

При рассмотрении клинических характеристик также отмечено отсутствие статистически значимых различий в зависимости от выполненного вмешательства по гендерному признаку, возрасту, наличию гипертонической болезни, ИБС. Лица, подвергшиеся КАС, в обеих группах имели несколько большую частоту ФП, но статистически незначимую (Таблица 42).

Для уточнения характера послеоперационного течения коморбидной патологии было проведено послеоперационное исследование вещества головного мозга у всех прооперированных больных (МТР головного мозга, 3 Тл) (Таблица 43, Рисунки 35-37).

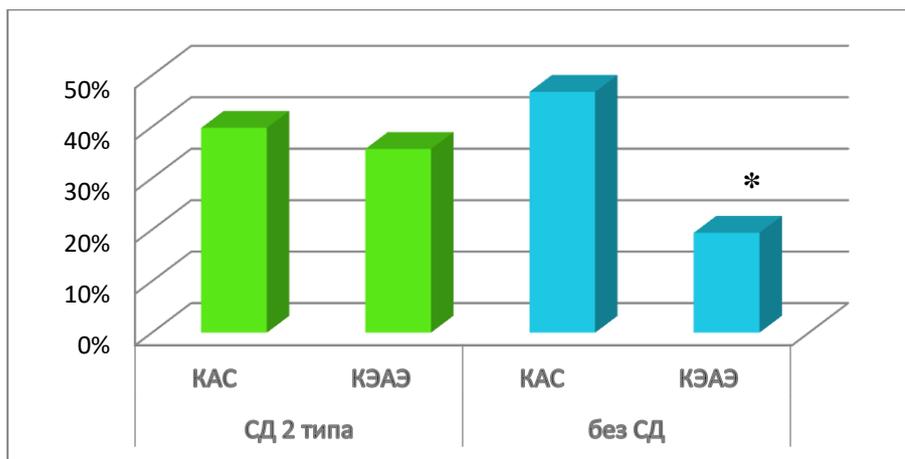
**Таблица 43** – Периоперационное повреждение мозга после ангиореконструкции ВСА

Характеристики	Группа 1, СД2 (n=62)		Группа 2, без СД2 (n=98)	
	КАС (n=38)	КЭАЭ (n=28)	КАС (n=62)	КЭАЭ (n=36)
Распределение по виду вмешательства				
Периоперационный инсульт, n (%) балл по шкале NIHSS	Не выявлено	3 (10,7%) У 1 пациента 3 балла, у 2 больных – более 10 баллов	3 (4,8%) до 6 баллов	Не выявлено
p1		p1=0,039		p1=0,182
p2			p2=0,068	
p3				p3=0,044
ООИ в веществе мозга (ДВ-МРТ), n (%)	15 (39,8%)	10 (35,7%)	29 (46,8%)	7 (19,4%)
p1		p1=0,734		p1=0,007
p2			p2=0,421	
p3				p3=0,143

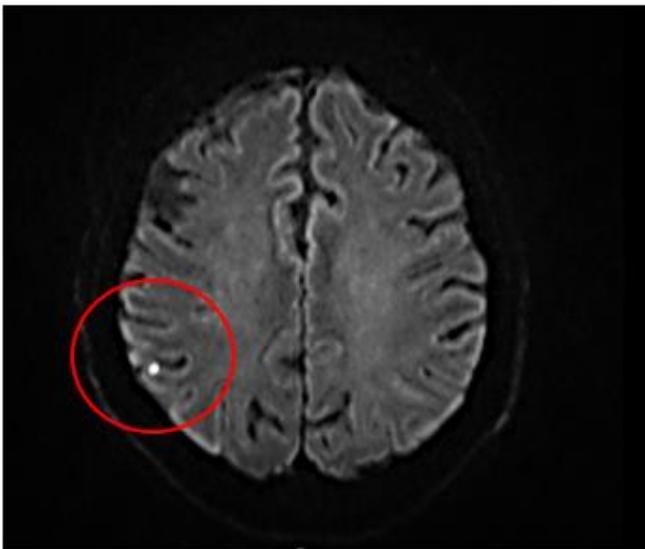
Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3] или n (%); p1 – уровень значимости в группе между подгруппами; p2 – уровень значимости между больными с СД2 и без такового при проведении КАС; p3 – уровень значимости между больными с СД2 и без такового при проведении КЭАЭ

У пациентов с СД2, перенесших эндоваскулярное вмешательство (КАС), ближайший периоперационный период протекал в целом клинически благополучно. Однако в ряде случаев по данным ДВ-МРТ выявлялись острые очаги ишемии в веществе мозга, размеры которых составляли от 1 до 21 мм, числом от 1 до 6. У 3 пациентов без СД2 развился периоперационный инсульт в бассейне прооперированной артерии, проявившийся в нарушении двигательных функций конечностей и снижении тактильной чувствительности. Необходимо отметить, что периоперационный инсульт развился у пациентов, которые имели изначально высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, мультифокальный характер поражения различных сосудистых бассейнов, а также ИИ в анамнезе. Оценка неврологического дефицита по шкале NIHSS на момент

диагностики инсульта составила 6 баллов. Среди 38 больных группы СД<sub>2</sub>, перенесших КАС, асимптомное повреждение вещества мозга диагностировано у 15 (39,8%), у остальных 23 (60,2%) наличие ООИ после операции выявлено не было. Из 62 больных без СД повреждение вещества головного мозга выявлено практически в половине случаев – у 29 больных (46,8%). Статистически значимых отличий по частоте развития острых очагов ишемии у больных СД<sub>2</sub> и без такового, перенесших эндоваскулярное вмешательство, не получено (Рисунок 34).

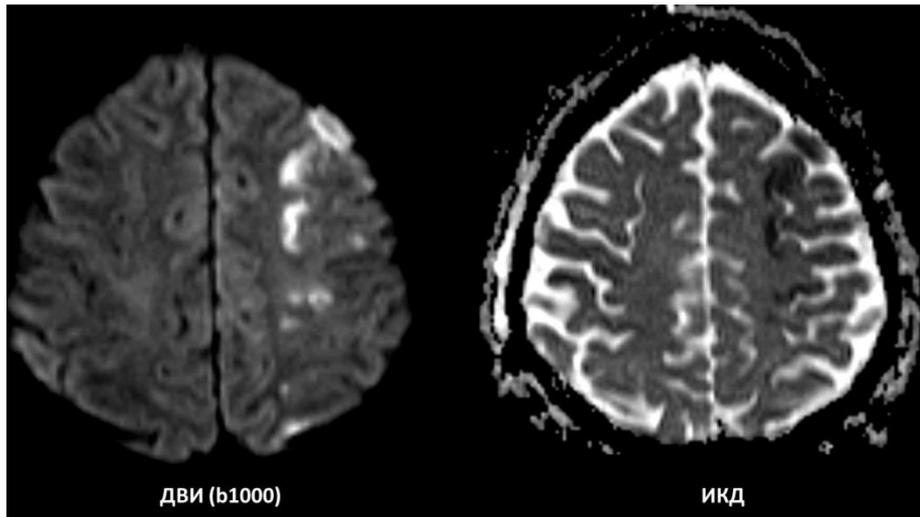


**Рисунок 34** – Частота острых очагов ишемии у пациентов в зависимости от вида вмешательства; \* $p < 0,05$  для сравнения подгрупп КАС и КЭАЭ у пациентов без СД<sub>2</sub>



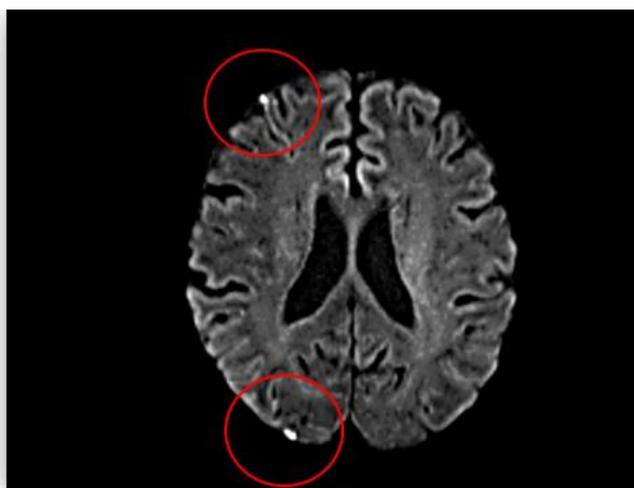
**Рисунок 35** – Острый очаг ишемии у больного К., 66 лет, без СД, по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии через 24 ч после КАС в корковом веществе теменной доли правого полушария большого мозга.

Среди пациентов открытого вмешательства (КЭАЭ) в ближайшем периоперационном периоде у 3 (10,7%) больных группы СД2 отмечены клинические признаки острой очаговой неврологической симптоматики, диагностирован ИИ. Оценка по шкале NIHSS у одного больного составила 3 балла, у остальных – более 10 баллов (Таблица 43).



**Рисунок 36** – Острые очаги ишемии в корковом и подкорковом веществе лобной, теменной и височной извилин (по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии через 24 ч КЭАЭ) у пациентки С., 64 лет с СД2 и периоперационным инсультом. ДВИ – диффузионно-взвешенное изображение; ИКД – измеряемый коэффициент диффузии, используются при проведении МРТ

Среди 28 больных с СД2, перенесших КЭАЭ, инсульт в 3 случаях, ООИ в веществе головного мозга выявлены в 10 (35,7%) наблюдениях (Рисунки 36, 37). У пациентов без СД2 НМК не были отмечены, а ООИ обнаружены в несколько меньшем числе случаев – в 7 (19,4%).



**Рисунок 37** – Острые очаги ишемии у больного СД2 по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии через 24 ч после каротидной эндартерэктомии в корковом веществе лобной и теменной долей правого полушария большого мозга

У пациентов с СД2 частота развития острых очагов ишемии не зависела от вида выполненного вмешательства: 15 случаев (39,8%) при КАС vs. 10 случаев (35,7%) при КЭАЭ,  $p=0,37$ . Однако у больных без СД2 повреждение вещества мозга статистически значимо, в 1,5 раза чаще отмечено при проведении КАС, чем при открытом вмешательстве: 29 случаев (46,8%) vs. 7 случаев (19,4%).

Для анализа зависимости развития ООИ от нескольких факторов была построена модель множественной логистической регрессии (аналогичная модель для только периоперационных инсультов не могла быть получена вследствие крайне малой частоты последних, а модель для анализа хотя бы одного из двух указанных исходов полностью совпадала с моделью для ООИ, во всех случаях периоперационных инсультов наблюдались также и ООИ). В качестве предикторов были выбраны следующие кофакторы: пол, возраст, вид хирургического вмешательства, СД, гликемия натощак, уровень  $HbA_{1c}$  (у лиц без СД значения импутированы – 5%), уровень ОХС, симптомное течение стеноза, ИБС, фибрилляция предсердий. Поскольку уровень АД подлежит активной фармакологической коррекции как до, так и во время вмешательства на сонных артериях, данный параметр в модель не был включен. Значимые кофакторы ( $p<0,1$  для статистики Вальда): наличие СД, вид вмешательства и уровень  $HbA_{1c}$ . (Таблица 44).

Таблица 44 – Результаты множественной логистической регрессии для развития острых очагов ишемии

Независимая переменная	Коэф. регрессии $\beta$	Стандартная ошибка	Z-статистика Вальда (H0: $\beta=0$ )	p (H0: $\beta=0$ )	ОШ	Нижняя граница 95% ДИ для ОШ	Верхняя граница 95% ДИ для ОШ
Свободный член	-4,818	1,964	-2,453	0,014	0,01	<0,001	0,380
СД2 (референс: без СД)	-1,826	0,696	-2,625	<b>0,009</b>	0,16	0,041	0,629
КЭ2 (референс: КАС1)	-0,647	0,377	-1,718	<b>0,086</b>	0,52	0,250	1,095
ОХС	-0,117	0,098	-1,182	0,237	0,89	0,733	1,080
Возраст	0,027	0,025	1,068	0,286	1,03	0,978	1,08
Гликемия	0,138	0,170	0,81	0,418	1,15	0,822	1,60
Женский пол (референс: мужской пол)	0,304	0,4104	0,741	0,459	1,36	0,606	3,03
Наличие ФП (референс: отсутствие ФП)	0,383	0,426	0,899	0,369	1,47	0,636	3,38
ИБС (референс: без ИБС)	0,420	0,377	1,113	0,265	1,52	0,726	3,19
Симптомное течение стеноза (референс: асимптомное течение)	0,523	0,367	1,42	0,156	1,69	0,819	3,48
HbA <sub>1c</sub>	0,547	0,254	2,152	<b>0,0314</b>	1,73	1,05	2,84

Примечание: Логарифм коэффициента правдоподобия=-96,57, R<sup>2</sup>=0,89, площадь под кривой=0,729. Процент корректно классифицированных случаев: 70,7%.

На имеющихся данных в модели получен отрицательный коэффициент для фактора «наличие СД2», что не вполне ожидаемо, однако при этом больший уровень  $HbA_{1c}$  приводит к увеличению вероятности возникновения ООИ. Также значимым (для  $p < 0,1$ ) фактором модели является вид хирургического вмешательства: выполнение КЭАЭ отличается более низкой вероятностью ООИ.

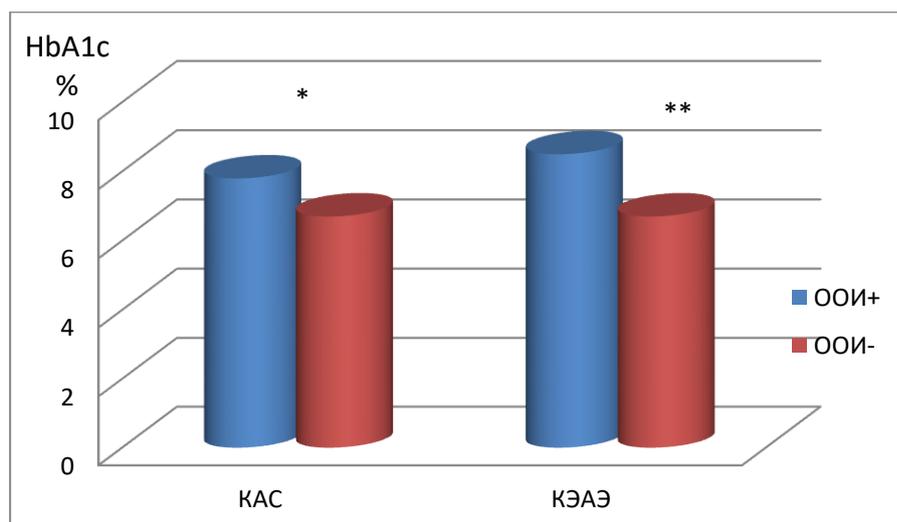
Выполнено сопоставление исходных показателей углеводного обмена (до выполнения вмешательства) с результатами ДВ-МРТ в динамике у больных СД2 (Таблица 45, Рисунок 38).

**Таблица 45** – Показатели углеводного обмена и данные диффузионно-взвешенной МРТ больных СД2, подвергшихся КАС и КЭАЭ

Наличие ООИ	Гликемия натощак, ммоль/л			HbA <sub>1c</sub> , %		
	ООИ+	ООИ-	p	ООИ+	ООИ-	p
КАС (n=38)	8,0 [7,0; 9,5], n=15	7,4 [6,2; 8,6], n=23	0,09	7,8 [6,8; 8,8], n=15	6,7 [6,0; 8,2], n=23	<b>0,047</b>
КЭАЭ (n=28)	8,5 [6,8; 9,5], n=10	7,0 [6,0; 8,3], n=18	<b>0,029</b>	8,4 [7,3; 9,3], n=10	6,8 [6,2; 7,3], n=18	<b>0,023</b>

Примечание: данные представлены в виде медианы Me [Q1; Q3]

Отмечено, что у пациентов после КАС с выявленными после вмешательства ООИ медианное значение гликемии натощак до вмешательства составляло 8,0 [7,0; 9,5] ммоль/л, а у лиц без ООИ глюкоза плазмы натощак была ниже, но разница не достигла уровня статистически значимой (7,4 [6,2; 8,6] ммоль/л,  $p=0,09$ ). Исходный уровень  $HbA_{1c}$  был выше у больных с выявленными в последующем ООИ – 7,8 [6,8; 8,8]%, у больных без ООИ уровень  $HbA_{1c}$  составил 6,7 [6,0; 8,2]% ( $p=0,047$ ).



**Рисунок 38** – Уровень  $HbA_{1c}$  у больных СД2 в зависимости от типа вмешательства и развития ООИ. \* $p=0,047$ , \*\*  $p=0,023$ .

Анализ показателей углеводного обмена больных, перенесших КЭАЭ, продемонстрировал взаимосвязь предоперационных повышенных значений глюкозы крови у пациентов с СД2 с развитием последующих ишемических изменений в веществе мозга. Так, ООИ были обнаружены при медианных значениях глюкозы натощак 8,5 [6,8; 9,5] ммоль/л, тогда как у пациентов с СД2 без изменений в веществе мозга базальная гликемия была ниже, медиана составила 7,0 [6,0; 8,3] ммоль/л. Уровень  $HbA_{1c}$  у больных, имевших ООИ, был статистически значимо выше, медиана – 8,4 [7,3; 9,3]% против 6,8 [6,2; 7,3]% у пациентов без признаков послеоперационного повреждения вещества мозга. Гипогликемические состояния в периоперационном периоде зафиксированы не были.

В ходе данного исследования отмечена высокая частота бессимптомного повреждения головного мозга при проведении вмешательств на сонных артериях.

## Клиническое описание пациентов с ишемическими ЦВЗ и СД2

### Пример 1.

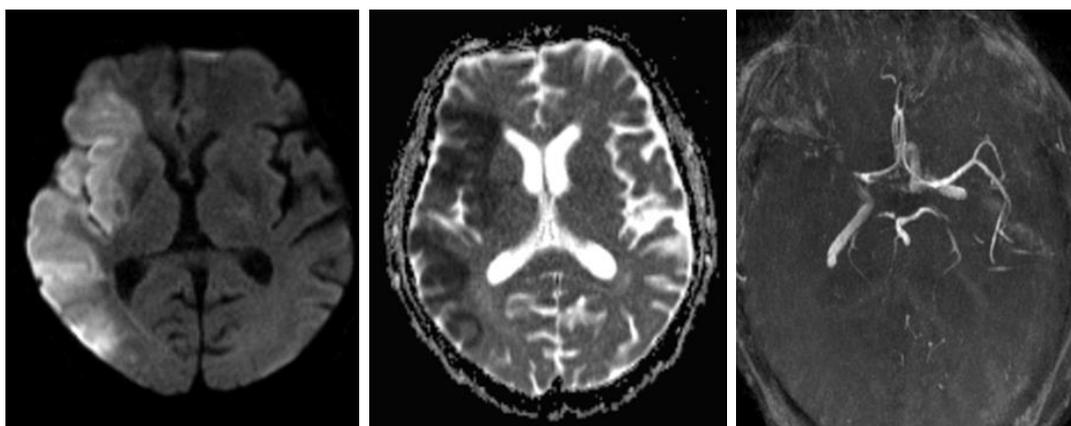
Пациент К., 53 лет (2015 г), поступил в ФГБНУ НЦН с жалобами на слабость и онемение в левых конечностях, нарушение речи. Симптоматика развилась постепенно в течение 2-3 часов за 6 часов до поступления в стационар.

В анамнезе артериальная гипертензия более 5 лет, эпизодически отмечает повышение АД до 160/100 мм. рт. ст., принимал эналаприл 10 мг. Сахарный диабет 2 типа выявлен около 3-х лет назад, принимал метформин 1000 мг 1 т 2 раза в день. Гликемию контролировал непостоянно, питался с грубыми нарушениями диеты и нерегулярно (работа связана с поездками).

При осмотре: ИМТ 36 кг/м<sup>2</sup>, сознание ясное, менингеальных симптомов нет, АД 150/90 мм рт.ст., пульс 84 удара в минуту.

В неврологическом статусе – парез мимической мускулатуры слева по центральному типу. Умеренно выраженная моторная афазия. Выраженный левосторонний гемипарез, левосторонняя гемигипестезия (11 баллов по шкале инсульта NIHSS, 5 баллов по шкале Рэнкина, индекс Бартель 15 баллов).

При МРТ головного мозга – в сером и белом веществе лобно-теменной-височной области правого полушария большого мозга, островковой доле определяется большая зона неправильной формы с неровными нечеткими контурами, повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме ДВИ (b1000) и пониженной – на ИКД-карте. МР - ангиография интракраниальных артерий – отсутствие сигнала от кровотока по правой средней мозговой артерии.



1

2

3

**Рисунок 39** – Острый инфаркт в правом полушарии головного мозга у больного К., 53 лет

1 – по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (b1000); 2 – по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии ИКД – карта (ИКД - измеряемый коэффициент диффузии); 3 – МР - ангиография интракраниальных артерий

Глюкоза при поступлении 9,5 ммоль/л, HbA1c 8,1%.

Биохимический анализ крови: триглицериды – 3,11 ммоль/л (0,45-1,70 ммоль/л), ОХС — 7,2 ммоль/л (3,3-6,2 ммоль/л), ЛПНП – 1,55 ммоль/л (0,00-3,37 ммоль/л), ЛПВП – 1,54 ммоль/л (1,68-7,00 ммоль/л), креатинин — 92 мкмоль/л (53-97 мкмоль/л), мочевины — 6,60 ммоль/л (1,7-8,3 ммоль/л), СРБ 15,9 мг/л. ИТГ 5,38. Анализ мочи – кетонурии нет.

На ЭКГ признаки гипертрофии левого желудочка, при ЭХО–кардиографии возможный источник кардиальной эмболии не обнаружен. Дуплексное сканирование ветвей дуги аорты: Атеросклероз. Стенозы: справа – в бифуркации общей сонной артерии (ОСА) 45-50%, ВСА 60-65%, слева – в бифуркации ОСА 20-25%, ВСА 35-40%.

Был выставлен диагноз: ОНМК по ишемическому типу в системе правой ВСА, в бассейне правой СМА с формированием инфаркта мозга. Гипертоническая болезнь, III ст., 2 степени, риск сердечно - сосудистых осложнений 4. Атеросклероз брахиоцефальных артерий. Сахарный диабет 2 типа. Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,5%. Ожирение II ст. Дислипидемия.

На фоне проведенного лечения в соответствии с протоколами обследования и лечения больных с ОНМК (анти тромботическая, нейропротективная и симптоматическая терапия) состояние больного несколько улучшилось: выросли сила и объем движений в правых конечностях, улучшилась речь. При выписке: 8 баллов по шкале NIHSS, 4 балла по шкале Рэнкина, индекс Бартель 35 баллов.

Данный клинический пример демонстрирует развитие ишемического инсульта у пациента с артериальной гипертензией и СД2 на фоне гемодинамически значимого стеноза ВСА и повышения уровня HbA<sub>1c</sub> выше целевых значений. У пациента отмечается дислипидемия, повышение СРБ, высокий уровень ИТГ. Оценка по NIHSS исходно 11 баллов. Таким образом, исходная оценка нарушенных неврологических функций (более 7 баллов) с выраженными метаболическими нарушениями, обусловленная большими размерами ишемического повреждения мозга в совокупности определила менее благоприятный прогноз восстановления к концу госпитального периода.

**Пример 2.** Пациентка И., 68 лет (2019 г), поступила в стационар с жалобами на неустойчивость при ходьбе, снижение памяти, эмоциональную лабильность.

Из анамнеза известно, что более 10-ти лет назад выявлен сахарный диабет 2 типа. В последнее время принимала глибенкламид 3,5 мг 3 раза в день, метформин по 500 мг 3 раза в день или по 1000 мг 1 т 2 раза в день на свое усмотрение. Обращает на себя внимание отсутствие мотивации к поддержанию целевых параметров углеводного обмена. Амбулаторно гликемию контролирует только натошак, эпизодически, со слов цифры глюкозы натошак составляют 8,5 – 9,3 ммоль. Диетических рекомендаций, со слов родственников, не придерживается.

Периодически повышается АД до 160/100 мм. рт. ст., принимает эналаприл 10 мг вечером, бисопролол, розувастатин 10 мг, ацетилсалициловую кислоту 100 мг. С июня 2018 года стала отмечать «блики» перед глазами. В августе 2018 года

перенесла ишемический инсульт с развитием правосторонней гомонимной гемианопсии.

При объективном исследовании: в сознании, АД 145/90 мм. рт. ст., пульс 76 ударов в минуту, ИМТ 35,5 кг/м<sup>2</sup>.

В неврологическом статусе: В месте и пространстве ориентируется правильно, хотя с некоторыми замедлениями и неточностями (складывается впечатление об умеренных когнитивных нарушениях). Правосторонняя гемианопсия. Ограничение объема движения глазных яблок – не доводит глазные яблоки до наружных спаек. Нистагма нет. Конвергенция ослаблена. Реакция зрачков на свет живая. Чувствительность на лице не изменена. Лицо симметрично. Субъективно слух сохранен. Глотание и фонация не нарушены, Язык по средней линии. Парезов нет. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексы с рук низкие, чуть выше справа, с ног – коленные и ахилловы рефлексы не вызываются. Патологических стопных знаков нет. Координаторные пробы выполняет неуверенно. В позе Ромберга неустойчива. Походка неуверенная. Нарушение всех видов чувствительности по полиневритическому типу на ногах по типу «носков». Шкала Рэнкина 1 балл.

Результат нейропсихологического тестирования: МоСА тест 23 баллов, Отмечалось снижение общей психической активности, снижение объема слухоречевой памяти, снижение интеллектуальной гибкости, нарушение конструктивного праксиса.

Дополнительные методы исследования:

Биохимический анализ крови: креатинин — 82 мкмоль/л (53-97 мкмоль/л), триглицериды – 1,36 ммоль/л (0,45-1,70 ммоль/л), ОХС — 4,3 ммоль/л (3,3-6,2 ммоль/л), глюкоза – 10,1 ммоль/л (3,6-6,0 ммоль/л), ЛПНП – 1,63 ммоль/л (0,00-3,37 ммоль/л), ЛПВП – 1,72 ммоль/л (1,68-7,00 ммоль/л), мочевины — 6,60 ммоль/л (1,7-8,3 ммоль/л), HbA<sub>1c</sub> 8,6 %

Гликемический профиль: 9-13-17-21 час: 9,3-10,9-10,9-11,3 ммоль/л соответственно.

Дуплексное сканирование ветвей дуги аорты: Атеросклероз. Стенозы: справа – в бифуркации ОСА 50-55%, ВСА 50-55%, наружной сонной артерии (НСА) 30-35%, подключичной артерии (ПкА) 25%; слева – в бифуркации ОСА 20-25%, ВСА 20-25%. Гемодинамически незначимые деформации хода обеих позвоночных артерий (ПА) в сегменте V1. Непрямолинейность хода правой ОСА, обеих ВСА, обеих ПА в сегменте V2. Показатели линейной скорости кровотока в сонных и позвоночных артериях в пределах нормы без значимой асимметрии сторон.

МРТ головного мозга - постинфарктные изменения в левой затылочной доле, в обоих полушариях мозжечка.

Было также проведено электронейромиографическое исследование глубоких и поверхностных малоберцовых нервов с двух сторон, большеберцовых и икроножных нервов с двух сторон. Отмечены признаки негрубого симметричного повреждения аксонов сенсорных и моторных нервов нижних конечностей.

Таким образом, клинический диагноз: Цереброваскулярная болезнь. Последствия нарушения мозгового кровообращения с развитием инфаркта в левой затылочной доле от августа 2018 года.

Гипертоническая болезнь, III стадии, 2 степени, риск сердечно – сосудистых осложнений 4. Атеросклероз брахиоцефальных артерий.

Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая дистальная симметричная полинейропатия сенсо-моторная форма. Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 8,0 %. Ожирение II ст.

Данный клинический пример, с нашей точки зрения, представляет собой характерный вариант полиморбидного состояния у больной с ЦВЗ и СД2. Пациентка, длительно страдающая артериальной гипертензией и СД2, перенесла НМК. У нее отмечаются неврологические нарушения, обусловленные как цереброваскулярной патологией, так и диабетической периферической полинейропатией. При обследовании выявлен распространенный атеросклероз брахиоцефальных артерий со стенозом ВСА справа до 55%.

Показатели углеводного обмена у больной не соответствуют целевым значениям, что может быть связано, в том числе, и с выявленными нарушениями в когнитивной сфере: отсутствие мотивации к лечению, нерегулярность самоконтроля гликемии, игнорирование диетических рекомендаций и невозможность модификации образа жизни с расширением физической активности по причине имеющихся неврологических нарушений, недостаточная приверженность к терапии.

Подбор сахароснижающей терапии в таком случае следует проводить с использованием безопасных классов современной сахароснижающей терапии с целью улучшения гликемического контроля и профилактики повторных сердечно-сосудистых событий.

**Пример 3.** Пациент А., 62 лет (2017 г), поступил с жалобами на шум в голове, мелькание «мушек» перед глазами, головокружение и неустойчивость при ходьбе.

Анамнез заболевания: считает себя больным с 2011 года, когда впервые отметил появление вышеописанных жалоб. С 2012 года диагностируется артериальная гипертензия с максимальным подъемом цифр до 160/90 мм. рт.ст. Гипотензивную терапию принимал нерегулярно. Прием статинов начал несколько месяцев назад. Сахарный диабет в анамнезе отрицает. Прием сахароснижающей терапии отрицает. Жажду отрицает. На вопрос о сухости во рту отвечает, что замечал непостоянно, значение этому не придавал. Диету не соблюдает.

При объективном осмотре – АД 145/95 мм рт.ст, пульс 92 удара в мин, ИМТ 32 кг/м<sup>2</sup>.

В неврологическом статусе при поступлении в стационар: Контактен, ориентирован. Несколько не критичен к своему состоянию. Объем движений глазных яблок полный. Нистагма нет. Конвергенция ослаблена. Реакция зрачков на свет живая. Чувствительность на лице не изменена. Лицо симметрично. Субъективно слух сохранен. Глотание и фонация не нарушены. Язык по средней линии. Парезов нет. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексы с рук

оживлены, без асимметрии. Кистевой аналог рефлекса Россолимо с 2-х сторон. Патологических стопных знаков нет. Координаторные пробы выполняет неуверенно. В позе Ромберга неустойчив. Шкала MoCA -24 балла.

Дополнительные методы исследования:

Биохимический анализ крови: мочевины — 6,70 ммоль/л (1,7-8,3 ммоль/л), креатинин — 89 мкмоль/л (53-97 мкмоль/л), триглицериды – 2,2 ммоль/л (0,45-1,70 ммоль/л), глюкоза плазмы натощак – 8,7 ммоль/л (3,6-6,0 ммоль/л), ЛПНП – 2,0 ммоль/л (0,00-3,37 ммоль/л), ЛПВП – 1,6 ммоль/л (1,68-7,00 ммоль/л). По результатам выявления гипергликемии натощак выполнено определение HbA<sub>1c</sub>, уровень составил 8,9%. Кетонурии нет.

Дуплексное сканирование ветвей дуги аорты: Атеросклероз. Стенозы: справа – в бифуркации ОСА 50-55%, ВСА 85-90%, НСА 45%; слева – ВСА 40-45%, окклюзия левой позвоночной артерии. Непрямолинейность обеих ПА в сегменте V2.

МРТ головного мозга: изменения в обоих полушариях большого мозга вероятнее всего сосудистого генеза.

Диагноз: Цереброваскулярная болезнь. Атеросклероз брахиоцефальных артерий. Стеноз правой внутренней сонной артерии 90%. Окклюзия левой позвоночной артерии. Гипертоническая болезнь 2 степени, II стадии, риск сердечно - сосудистых осложнений 4.

Сахарный диабет 2 типа, впервые выявленный. Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 8,0 %. Дислипидемия. Ожирение I ст.

Таким образом, у пациента впервые был установлен диагноз сахарный диабет 2 типа, начата сахароснижающая терапия.

Учитывая наличие атеросклеротического стеноза правой внутренней сонной артерии 90%, пациент консультирован ангиохирургом: с целью профилактики ОНМК, было принято решение о проведении каротидной эндартерэктомии из правой внутренней сонной артерии.

При проведении МРТ головного мозга в режиме ДВИ через 24 часа после вмешательства, в корковом веществе правого полушария большого мозга выявлен

очаг острой ишемии, размером до 0,3 см. При этом нарастания клинической симптоматики в послеоперационном периоде не было выявлено, обнаруженный очаг являлся клинически асимптомным.

Данный клинический пример наглядно демонстрирует запоздалую диагностику СД2 на фоне выраженного повышения показателей HbA1c и гемодинамически значимого стеноза ВСА, требующего вмешательства. В свою очередь проведение КЭАЭ сопровождалось асимптомным развитием очага ишемии, выявленным при проведении ДВ МРТ, что свидетельствует о риске развития ООИ у пациентов с плохим гликемическим контролем.

## ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Современные достижения ангионеврологии и возможности сохранения жизни больным с инсультом обуславливают положительные тенденции клинического исхода и качества восстановления функциональных нарушений, самообслуживания и возвращения к привычной деятельности. Стремительный рост числа больных СД и возрастающая доля таких пациентов в общем контингенте больных с НМК требуют выявления факторов, влияющих не только на риски развития инсульта, но и на его течение и исход, а также функциональные возможности пациентов с СД2, перенесших инсульт.

На сегодняшний день четко продемонстрирован вклад хронической гипергликемии в развитие острых церебральных катастроф, в первую очередь – ишемического инсульта, однако зависимость регресса неврологической симптоматики в постинсультном периоде от выраженности и длительности нарушений углеводного обмена не всегда оказывается достаточно ясной [257].

Неудачи исследований, не показавших возможность снижения риска инсульта и других ССЗ путем улучшения гликемического контроля, привели к необходимости пересмотра теории глюкоцентричности в генезе сосудистых поражений при СД. Общеизвестна связь СД2 и ускорения атеросклеротического процесса в целом, однако, единая стратегия выявления лиц наибольшего риска значимого стеноза брахиоцефальных артерий с целью дальнейших интервенций по профилактике инсульта в этой когорте не разработана.

Вышеупомянутое несоответствие клинических и фундаментальных данных и побудило нас провести анализ восстановления неврологической симптоматики в зависимости от наличия СД2, с учетом объективных шкал, оценивающих в том числе, степень нарушения жизнедеятельности в постинсультном периоде. Нами проведена оценка влияния не только наличия СД2, но и качества гликемического

контроля на формирование макрососудистых и гемореологических изменений у больных с ЦВЗ, неврологические и функциональные нарушения у пациентов с ишемическими НМК, изучены особенности состояния вещества головного мозга при проведении ангиохирургических вмешательств, направленных на предупреждение инсульта. Следует подчеркнуть, что признавая всю важность гипергликемии в патогенезе сосудистых расстройств, глюкоцентрическая модель не является единственным объяснением выявленных изменений. Показано значение таких патогенетических факторов как инсулинорезистентность, нарушения липидного обмена и изменений гемостаза для развития и течения цереброваскулярной патологии у больных СД2.

### **6.1. Факторы риска ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2 типа**

По результатам проведенного исследования медиана возраста больных ИИ и СД2 составила 63 [55; 71] года, что соотносится с данными Регистра сахарного диабета. В нашей стране средний возраст наступления острого НМК у больных СД составляет 65 лет. В указанном исследовании были учтены все случаи инсульта: транзиторная ишемическая атака, ИИ и геморрагический инсульт [30].

Такой фактор риска, как курение, встречался у больных с острым ИИ с сопоставимой частотой при разделении в зависимости от наличия СД2, однако, больные с острым инсультом без СД несколько чаще курили, (однако, статистически незначимо). Курение сигарет – хорошо описанный фактор риска всех форм инсульта. Хотя, как широкая общественность, так и глобальная система здравоохранения осведомлены о сосудистых рисках, связанных с курением, распространенность употребления табака все же недостаточно изменилась за последнюю четверть века [309].

Обращает на себя внимание тот факт, что во всех обследованных нами группах ЦВЗ сопровождалась повышенной массой тела. Так, наибольший ИМТ был отмечен у больных с инсультом на фоне СД2 и составил 32,7 кг/м<sup>2</sup>; в группе хронических ЦВЗ +СД2 ИМТ составил 30,9 кг/м<sup>2</sup>, что соответствует ожирению I

степени. У пациентов без СД в обеих обследованных группах ИМТ соответствовал избыточной массе тела, медианные значения составили 29 [27; 31] и 29 [27; 34,6] кг/м<sup>2</sup>. По результатам обсервационных исследований к факторам риска инсульта, ассоциированным с СД2, помимо гипергликемии относят инсулинорезистентность и повышение ИМТ [88, 217]. Наибольший риск связан именно с абдоминальным ожирением, которое, по результатам Менделевского рандомизированного исследования (Marini S. и соавт., 2020 г.), может вызывать патологические процессы, приводящие к цереброваскулярным заболеваниям, частично независимо от АД и полностью независимо от уровней глюкозы [236]. При этом, как отмечают современные авторы, с точки зрения профилактики инсульта в первую очередь решаются вопросы лечения артериальной гипертензии, тогда как проблемам ожирения/избыточной массы тела и коррекции нарушений жирового обмена уделяется меньше внимания [28]. В этой связи очень показательны результаты исследования инсульта у населения Московской области. При высокой распространенности гиперхолестеринемии (у 79% больных), только 10% из них принимали статины постоянно или периодически [32].

Развитие ишемических НМК в группах обследованных больных произошло на фоне АГ у большинства больных – у пациентов без СД в 88% и у всех пациентов СД2. Одновременное наличие АГ и атеросклероза БЦА отмечено у 94,3% больных ИИ и СД2. По степени АГ различий между группами пациентов выявлено не было: в обеих группах преобладала АГ 3 степени. Известна высокая частота ССЗ у пациентов с СД2 и артериальной гипертензией, что связывают с развитием ангиопатией различной локализации [8].

При оценке распространенности кардиальной патологии отмечено, что ИБС среди больных с острыми ИИ встречалась достаточно часто. При сопоставлении больных с ИИ+СД2 и хроническими ЦВЗ+СД2 отмечена большая частота ИБС и ФП в группе с острым инсультом.

Распространенность фибрилляции предсердий и СД в целом возрастает. Эти состояния часто встречаются вместе, а СД является независимым фактором риска

развития инсульта у пациентов с ФП (ОР 1,7). [321]. Более того, есть сообщения, что у пациентов с кардиоэмболическим инсультом и СД клинический исход может быть хуже, а риск неблагоприятного течения болезни выше, чем у лиц без метаболического расстройства [244].

Наличие в анамнезе перенесенных ранее НМК преобладало у больных СД2, как с острыми, так и с хроническими ЦВЗ. Тот факт, что больные с ИИ+СД2 статистически значимо чаще имели повторное НМК, отражает повышенный риск инсульта у этой категории больных. Это подтверждает данные об ассоциации наличия СД2 и метаболического синдрома с риском повторного инсульта [226].

Итак, при оценке факторов риска ИИ у больных с СД2 отмечена комбинация с такими дополнительными факторами риска, как ожирение/избыточная масса тела, артериальная гипертензия, ИБС, дислипидемия.

## **6.2. Влияние сахарного диабета 2 типа на клинические особенности, динамику течения и функциональный исход ишемического инсульта**

При оценке характера острых НМК ранее нами было отмечено, что у больных СД2, как и у пациентов без СД диагностируется преимущественно ишемический инсульт (в 90,4% и у 91,3% случаев, соответственно) [377]. Эти результаты не только подтверждают литературные данные о преобладании ишемического типа инсульта над геморрагическим у больных с СД2 [200, 216], но и определяют необходимость исследования механизмов, способствующих развитию и влияющих на тяжесть и прогноз ишемических НМК у больных СД2.

Четкое понимание патогенетических механизмов инсульта является ключевым для обоснованного и эффективного лечения, а также мер профилактики повторных НМК, что определяет, тем самым, дальнейший прогноз для пациентов (Пирадов М.А. и соавт, 2018 г.).

Известно, что основные причины ИИ составляют соответственно:

- атеросклероз артерий головного мозга 30-40%;
- тромбоэмболии артерий мозга из сердца 20-30%;

- гипертоническая ангиопатия 20-30%;
- гемореологические нарушения 5-10%;
- остальные причины 5-10% [27].

При анализе патогенетических подтипов инсульта в нашей работе у больных без СД получена аналогичная картина причин ИИ. Так, атеросклероз обусловил развитие инсульта в 37,9% случаев, кардиогенные эмболии определили возникновение острых НМК также у 37,9% больных, лакунарный инсульт был отмечен в 19% наблюдений, а гемодинамический – в 5,1% случаев.

Обращает на себя внимание, что уже на этапе оценки патогенетического подтипа ИИ определяются отличия, отражающие особенности патофизиологических механизмов на фоне СД2. У этих пациентов выявлено преобладание атеротромботического подтипа ИИ (62,1%) в сочетании с большой частотой верифицированного инструментально атеросклероза БЦА.

Проблеме клинического течения ОНМК у больных СД посвящено достаточно много исследований, как публикаций в периодических изданиях, так и диссертационных работ. В целом констатируется факт особенностей течения инсульта у больных СД, но результаты этих исследований по подтипу инсульта, тяжести неврологических нарушений и прогнозу отличаются, и, в ряде случаев, носят принципиально противоположный характер.

В исследовании А.И. Ермолаевой (2008 г.) [23], в котором были выявлены более выраженные неврологические нарушения у пациентов с СД2, и отмечено, что по «патогенетическому варианту ... преобладал атеротромботический инсульт».

Эти данные отчасти соотносятся с результатами исследования Л.Б. Завалий (2014 г). Так, в данной работе для больных СД подтверждается более высокая частота повторных НМК, а также больший неврологический дефект и летальность, при этом, однако, не выявлено отличий по частоте различных вариантов ИИ [24]. Ключевым параметром СД2, определяющим прогноз инсульта, является, по данным автора, уровень глюкозы крови, более того, преобладание того или иного подтипа определяется значениями гликемии. Такая

позиция, с нашей точки зрения, дискуссионна, поскольку реализация нарушений мозгового кровообращения по разным патогенетическим подтипам определяется сложными сосудистыми, кардиальными и гематовазальными механизмами, тогда как гликемия весьма вариабельный параметр, который может быстро повыситься при различном стрессовом воздействии, коим, при ИИ является состоявшаяся сосудисто-мозговая катастрофа.

В исследовании И.А. Бондарь и соавт., (2015 г.) напротив, отмечено отсутствие различий как по тяжести ОНМК, так и по восстановлению неврологического статуса у больных СД2 и без СД, кроме того, показано, что замедление восстановления неврологического статуса связано со снижением гликемии ниже 6 ммоль/л [9]. В более поздней работе этих авторов (2018 г.) было проведено исследование влияния среднесуточных показателей гликемии на восстановление неврологического статуса, наилучшие результаты были отмечены при среднесуточном уровне гликемии 8,0-10,0 ммоль/л [10].

В ряде работ кроме неврологического дефицита оценивалась и тяжесть функциональных изменений, в частности, в работе О.Н. Быковой (2015 г.) по индексу Бартель, результаты оценки которого были хуже у больных СД. Кроме того, в данном исследовании показано, что развитие ИИ приводит к повышению гликемии, что усугубляет церебральное повреждение. В частности, отмечено: «Достоверно установлено, что во время ишемического инсульта происходит декомпенсация сахарного диабета, что в свою очередь приводит к более обширным ишемическим очагам поражения и отеку головного мозга» [11].

Интересны результаты исследования клинико-морфологических особенностей инфаркта головного мозга у больных СД, проведенного В.И. Демидовым и соавт., (2013 г.), которое «показало достоверное снижение темпов регенерационных процессов нервной ткани, что приводит к увеличению продолжительности восстановительного периода у больных, перенесших инсульт, способствует повышению уровня инвалидизации и летальности среди больных СД» [20].

В другом обширном клинико-морфологическом исследовании С.Н Янишевского (2014 г.), отмечено, что у пациентов с СД преобладает лакунарный инсульт, и «средняя оценка тяжести инсульта по шкале NIHSS не различается между пациентами с диабетом и без него при поступлении и по окончании острого периода инсульта», но констатируется худший реабилитационный потенциал [78].

В диссертационной работе Л.А. Щепанкевич (2014 г.) отмечено, что «у больных ишемическим инсультом, развившимся на фоне сахарного диабета 2 типа, отмечены более выраженные неврологические расстройства и меньшая скорость их регресса и восстановления утраченных функций» [77].

Отсутствие единого взгляда на преобладающие патогенетические механизмы развития, особенности клинического течения и функциональный исход ИИ у больных СД2 побудили нас провести исследование с учетом неоднородности популяции пациентов по длительности и выраженности нарушений углеводного обмена.

При исходной оценке тяжести ИИ нами не было выявлено статистически значимой разницы между больными СД2 и без такового как в целом по группам, так и после разделения пациентов по подтипам инсульта.

В обеих группах зарегистрирована положительная динамика на фоне лечения к концу периода наблюдения. Однако пациенты группы ИИ+СД2 в целом имели худший прогноз восстановления после ИИ [385]. При оценке динамики неврологических нарушений при отсутствии статистически значимых отличий на момент обследования в первые сутки заболевания нами выявлены значимые различия между группами с лучшими результатами у пациентов без СД при использовании шкалы NIHSS и Скандинавской шкалы инсульта к концу периода наблюдения. Динамика восстановления неврологических нарушений была значимо менее выраженной в группе больных СД2. Медиана по шкале NIHSS у больных СД2 после лечения составила 6 [4; 10] баллов, у пациентов с ИИ без СД – 4 [1; 7].

При оценке нарушений жизнедеятельности и уровня независимости в конце периода лечения обнаружена меньшая самостоятельность в повседневной деятельности у больных СД после ИИ, определенная с использованием шкалы Рэнкина и индекса Бартель. Так, в группе больных ИИ+СД2 результат оценки по шкале Рэнкина был значимо хуже: медиана составила 3 [1; 4] баллов, тогда как в группе ИИ без СД 2 [0; 3]. При оценке по шкале Рэнкина наиболее благоприятным считается исход не выше 1-2 баллов. Индекс повседневной активности Бартель был ниже у больных СД2.

Современные клинические рекомендации в число обязательных требований к ведению больных с ОНМК в специализированных сосудистых центрах включают использование клинических шкал для оценки тяжести состояния пациентов [45]. Следует отметить, что использованные нами оценочные шкалы позволяют в острейшем и остром периодах инсульта количественно характеризовать (в баллах) степень тяжести ИИ, а также выраженность неврологических изменений [22].

Количество очагов поражения вещества мозга и их размеры, выявленные при нейровизуализации, в группах также статистически значимо не отличалась. В то же время, несмотря на сопоставимый объем морфологического поражения вещества мозга, в группе больных СД2 чаще была выявлена лишь незначительная положительная динамика неврологической симптоматики, а также нарастание выраженности неврологических нарушений, и, что очень важно, худший функциональный исход.

Основные стратегии лечения больных с инсультом направлены на уменьшение летальности, функциональной зависимости, снижение риска повторного инсульта и других кардиоваскулярных событий для достижения единой цели – увеличения продолжительности и улучшения качества жизни пациента [38].

Полученные нами данные о худшем исходе ИИ при СД могут быть обусловлены тем, что большинство пациентов с СД2 имели неудовлетворительные показатели углеводного обмена, что способствовало

прогрессированию ухудшения церебральной перфузии. Кроме того, подобный результат можно объяснить и уменьшением нейропластичности у пациентов с СД2, в том числе снижением уровня мозгового нейротрофического фактора [370].

Возможности современной терапии больных с острыми НМК позволили снизить долю летальных исходов. Так, согласно современным данным, в России зарегистрировано статистически значимое снижение показателя 28-дневной летальности при ИИ [74]. Следует отметить, что системная тромболитическая терапия у больных СД, проводимая на фоне выраженной гипергликемии, может сопровождаться меньшим клиническим эффектом [35], что соотносится с полученными нами результатами.

Возможности функционального восстановления являются принципиальными для дальнейшей тактики. При полном восстановлении всех функций требуется только профилактика повторного инсульта. При сохранении у пациента двигательных, речевых и/или других нарушений, перспективных в отношении восстановления функции, необходима реабилитация. При отсутствии перспектив восстановления функций требуются уход за больным и профилактика повторного инсульта и осложнений, связанных с обездвиженностью [43].

В этой связи вопрос перспектив функционального восстановления приобретает все большее значение, особенно в условиях роста заболеваемости СД2, и, увеличения в популяции доли лиц с повышенным риском инсульта.

Несомненно, определяющую роль в снижении смертности и инвалидизации вследствие ОНМК играет первичная профилактика, но и вопросы оптимизации системы помощи больным с ИИ имеют большое значение для обеспечения наилучшего исхода заболевания [59].

### **6.3. Состояние брахиоцефальных артерий у пациентов с ишемическими инсультами и сахарным диабетом 2 типа**

СД ассоциирован с наличием макрососудистых поражений. В нашем исследовании наличие стеноза ВСА от 70% зарегистрированы значимо, более чем в 2 раза, чаще при наличии СД2: в 27,6% против 12,1% у больных без СД.

Показательно, что распространенное атеросклеротическое поражение с вовлечением не только сонных, но и позвоночных артерий выявлено в 3,9 раза чаще также у больных СД2: в 33,3% при 8,6% у больных ИИ без СД.

Установленное в нашей работе [378] более выраженное атеросклеротическое поражение церебральных артерий у больных ЦВЗ при СД2 соотносится с результатами исследования секционных случаев ишемических инсультов с летальным исходом у пациентов с СД2. Основной причиной нефатальных инфарктов является также атеростеноз артерий головного мозга [4].

Согласно полученным данным, атеросклероз хоть и явился фоном острых НМК у большинства больных, но выявлен не у всех пациентов данной, тогда как у больных ХЦВЗ и СД2 признаки атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий головы отмечены в 100% наблюдений. Частота стенозов ВСА от 60% выявлена у больных ИИ и СД2 в 47,1% случаев, у пациентов с ХЦВЗ и СД2 – в 36%.

Двукратное преобладание атеротромботического подтипа ИИ у пациентов с СД2 указывает на тесную взаимосвязь хронической гипергликемии и прогрессирования атеросклероза с развитием церебральных сосудистых катастроф.

Однако большой артериальный инсульт вследствие ускоренного атеросклероза является ведущим, но не единственным механизмом неврологического повреждения, связанного с СД, необходимо учитывать и другие пути реализации повышенного риска [187].

#### **6.4. Состояние гемореологии и гемостаза у больных цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа**

Изменения гемостаза играют важную роль в развитии цереброваскулярных заболеваний [65]. Принципиальную значимость изменений гемостаза при СД2 определяет выявленное в этой группе пациентов преобладание

атеротромботического патогенетического подтипа ИИ. Так, у 62 % больных СД2 инсульты были обусловлены атеротромбозом.

Как было показано ранее, развитие ИИ сопряжено с изменением на состоянии атромбогенной активности сосудистой стенки, в наибольшей степени это касается пациентов с наличием метаболического синдрома. [42].

Как было показано в исследовании the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) в общей популяции повышенный базальный уровень D-димера является маркером риска ИИ [172]. В этой связи показательно отмеченное нами более высокое содержание D-димера у пациентов с СД2, как с острыми, так и с хроническими ЦВЗ.

У больных СД2 и ИИ выявлено повышение уровня D-димера до 467,5 [310; 610] нг/мл, что значительно превышало результаты у больных ИИ без СД. По результатам настоящего исследования обращает на себя внимание тот факт, что у больных с хроническими формами ЦВЗ этот параметр был выше, чем у пациентов с острым инсультом без СД, что, свидетельствует о связи СД2 с длительным хроническим нарушением гемостаза и развитием цереброваскулярных сосудистых осложнений [388].

Следует отметить, что D-димер является маркером глобальной активации системы гемостаза, характеризующим соотношением коагуляции и фибринолиза [63]. Уровень D-димера в плазме крови, свидетельствует о внутриартериальном тромбообразовании и является неспецифичным маркером тромбообразования у пациентов с тяжелым инсультом [48].

Один из возможных механизмов, связывающих СД с неблагоприятными исходами инсульта, включает повышение протромботического белка острой фазы фибриногена [119]. Как было показано на примере пациентов с острым коронарным синдромом, исходный уровень фибриногена в плазме связан со значениями HbA<sub>1c</sub> [364]. Это соотносится с полученными нами результатами на когорте больных СД2 и ИИ. Так, нами отмечена связь значений фибриногена с основными показателями углеводного обмена – глюкозой, HbA<sub>1c</sub> и длительностью СД2.

В этом контексте обращает на себя внимание опубликованная в 2019 г. работа Abdul Razak M.K. и Sultan A.A., в которой авторы постулируют важность исследования уровня фибриногена у больных СД2 [82], с чем мы не можем не согласиться, по крайней мере, для когорты больных с ЦВЗ.

Полученные нами данные о повышении уровня фибриногена и СРБ у больных с цереброваскулярной патологией соотносятся с сообщениями о взаимосвязи прогрессирования заболевания периферических артерий и повышения уровней этих протеинов у больных СД2 [117].

Нами получены статистически значимые различия по результатам оценки содержания D-димеров, фибринолитической активности, индекса фибринолиза, активности плазминогена и уровня t-РА в зависимости от наличия СД2. Ведущие показатели фибринолиза – активность плазминогена и уровень тканевого активатора плазминогена, отражающие общий фибринолитический потенциал крови, были значимо ниже у больных СД2, причем наиболее существенно у пациентов с острым инсультом.

Изучение динамики протромботических изменений в остром периоде инсульта в зависимости от наличия СД2 показало, что течение острого периода ИИ у больных СД2 не только сопряжено с более выраженным повышением значений фибриногена и D-димера в сравнении с пациентами без СД, но и сопровождаются нарастающими изменениями плазменного гемостаза.

Выявленное повышение агрегации тромбоцитов у пациентов с СД2 по сравнению с больными без СД может быть связано с наличием в этих группах наибольшего количества пациентов, резистентных к антиагрегантной терапии. Наличие СД2 ассоциировано с поражением системы мелких сосудов, которое принято обозначать термином микроангиопатии. Эти изменения носят структурный функциональный и характер. Наиболее значимыми являются повышение проницаемости сосудистой стенки, дисфункция эндотелия, гемодинамические нарушения, изменение вязкости крови и значительное нарушение мембран тромбоцитов, что приводит к развитию резистентности к

антитромбоцитарным препаратам [73]. Влияние СД, типа заболевания, состояния углеводного обмена требуют углубленного изучения.

Выявленные изменения гемостаза, проявляющиеся в активации вторичного звена гемостаза на фоне угнетения фибринолиза у больных СД2, потребовали уточнения взаимосвязи качества гликемического контроля и протромботических изменений.

### **6.5. Параметры метаболизма у больных с цереброваскулярными заболеваниями**

В нашем исследовании отмечено, что развитие цереброваскулярной патологии произошло при небольшой давности диагностики СД. В обеих сравниваемых группах медиана составила в целом 5 лет, а после выделения выявленного ранее СД2 – 7,5 [5; 10] лет при ИИ и 6 [4; 10] лет у больных хроническими ЦВЗ. Полученные нами результаты соотносятся с длительностью СД в  $5,8 \pm 0,8$  лет, которая была обнаружена в исследовании Волченковой Т.В., (2011 г.) [15].

Частота впервые выявленного СД2 при ИИ в нашем исследовании была достаточно высока и составила 38%, что подтверждает высокую частоту не диагностированных случаев СД в популяции – около 50% (по данным IDF). Диагностика СД была поздней, уже на фоне случившегося сосудистого заболевания при существенно повышенном уровне  $HbA_{1c}$  (медиана у больных с впервые диагностированным СД2 составила 8,3 [6,9; 10,2] %). Неопределенно долгий период бессимптомной и неконтролируемой гипергликемии у пациентов без своевременной диагностики и лечения СД2, очевидно, способствовал возникновению острых церебральных эпизодов.

При этом риск смерти от ССЗ существенно повышается уже на этапе предиабета. В исследовании А.В. Древалю и соавт. (2012 г.) было показано, что при нарушенной гликемии натощак относительный риск смерти от инфаркта миокарда и ОНМК был повышен в 3 раза по сравнению с показателем у пациентов, имевших исходно нормогликемию. Авторами подчеркивается

важность создания и реализации комплексной программы скрининга нарушений углеводного обмена в группах риска [21].

Проведенное нами исследование не обнаружило в группах больных с острыми НМК в сочетании с СД2 и без такового, различий в характере повреждения мозга и выраженности неврологических нарушений исходно. Это, вероятно, обусловлено относительно недавней историей возникновения СД2, который у большинства обследованных пациентов был выявлен не более 5 лет назад, что не позволило в полной мере реализоваться потенцированию неблагоприятного влияния гипергликемии в реализации сосудисто-мозгового конфликта. С другой стороны, в ходе нашего исследования было показано, что длительность СД2 увеличивает риск неблагоприятного исхода ИИ.

Эпидемическое распространение СД в мире, данные о все возрастающей доле больных СД среди пациентов с ИИ, отмеченная нами высокая частота как впервые выявленного, так и небольшая длительность известного ранее диабета на момент развития церебральной катастрофы подчеркивают необходимость мер первичной и вторичной профилактики ИИ, в частности, своевременной диагностики и лечения СД до цели.

Развитие ИИ у больных с СД2 в нашем исследовании было сопряжено с повышением значений и глюкозы плазмы, и HbA<sub>1c</sub>.

В результате исследования показано, что развитие ИИ у больных произошло на фоне повышенных значений HbA<sub>1c</sub> (медиана составила 7,8 [6,8; 9,6]%) и сопровождалось повышением уровня глюкозы плазмы крови (медиана 9,1 [7,1; 12] ммоль/л), которые имели между собою прямую взаимосвязь. Связь между уровнем гликемии и HbA<sub>1c</sub> ( $r=0,519$ ) подтверждает, что развитие ИИ не явилось лишь стрессовым фактором, определившим транзиторное повышение глюкозы крови, а произошло на фоне неудовлетворительного гликемического контроля с хронической гипергликемией, предшествовавшего развитию острого сосудистого события.

Повышение уровня глюкозы крови в острейшем периоде инсульта не следует, однозначно трактовать как достоверное наличие СД, поскольку во

многих случаях имеет место стрессорная гипергликемия, разрешающаяся по мере выхода из острого состояния. Пероральный глюкозотолерантный тест не проводится на фоне острых заболеваний. Именно поэтому, на наш взгляд, предпочтительнее оценивать состояние углеводного обмена у больных с острыми НМК с использованием такого параметра, как уровень  $HbA_{1c}$ .

Чрезвычайно важным для своевременной дифференциальной диагностики стрессорной гипергликемии и верификации СД у больных с острыми НМК является определение  $HbA_{1c}$  вскоре после поступления в стационар. Этот ретроспективный показатель, отражающий уровень гликемии за последние несколько месяцев, имеет достоверную связь с развитием диабетических осложнений [320]. Для большинства пациентов СД современные международные рекомендации определяют целевой уровень  $HbA_{1c}$  менее 7% с целью уменьшения риска развития и прогрессирования диабетических осложнений [98]. В нашем исследовании установлено, что увеличение  $HbA_{1c} \geq 7\%$  отмечалось у 72,4% больных с ИИ и СД2. У большинства пациентов с СД развитие ИИ происходит на фоне повышения гликемии и  $HbA_{1c}$ , что свидетельствует о том, что сосудистой катастрофе предшествует длительный период гипергликемии. У больных хроническими ЦВЗ и СД2 отмечены в целом умеренно повышенные значения  $HbA_{1c}$ : медиана 7,3 [6,7; 8,4]%, среднее значение  $7,7 \pm 1,7\%$  и глюкозы: медиана 7,4 [6,3; 8,4] ммоль/л, среднее значение 7,9 ммоль/л, диапазон от 2,9 до 26,2 ммоль/л.

Как показано в нашей работе, у пациентов с хроническими формами ЦВЗ качество гликемического контроля было лучше, чем у пациентов с ИИ. Адекватность сахароснижающей терапии СД остается весьма актуальным вопросом, так как своевременное достижение и поддержание в течение длительного времени целевых значений гликемического контроля позволяет задержать или отсрочить время появления поздних осложнений и осуществлять первичную профилактику сосудистых осложнений диабета [5].

Важным механизмом нарушений, связанных с СД, является накопление конечных продуктов гликирования в условиях хронической гипергликемии. Гликирование – это ведущая причина спонтанного нарушения структуры

внутриклеточных и внеклеточных белков различных физиологических систем [91]. КПП играют ключевую роль в патогенезе диабетической ретинопатии, нефропатии, нейропатии и кардиомиопатии, кроме того – в процессах старения. Они образуются путем гликирования белков, которое происходит во время длительного гипергликемического состояния [173]. КПП связываются с рецептором плазматической мембраны и влекут за собой изменение экспрессии генов и внутриклеточной передачи сигналов. Благодаря этому взаимодействию экспрессируются провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 1 (ИЛ-1), ИЛ-6 или фактор некроза опухоли, молекулы адгезии, такие как молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и молекула адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1), происходит высвобождение свободных радикалов. Этот процесс, в свою очередь, усиливает воспаление и окислительный стресс. Ингибирование образования КПП и блокирование рецептора КПП могут способствовать предотвращению диабетических осложнений [314]. Исследователи продемонстрировали ценность определения КПП в прогнозировании распространенности диабетической микроангиопатии, в отличие от уровней их рецепторов [375]. Wada R., и соавт. 2005 г., обнаружили повышенные уровни КПП в периферических нервах у пациентов с диабетом [343]. Согласно литературным данным, КПП являются хорошими биохимическими маркерами для раннего выявления диабетической ретинопатии и могут использоваться в качестве предупреждающего фактора на пре-пролиферативной стадии этого осложнения [240]. Кроме того, было доказано, что взаимодействие КПП с рецептором является одним из механизмов, ответственных за развитие диабетической нейропатии [310]. Экспериментальные исследования указывают на тот факт, что КПП, действуя как напрямую, так и через рецептор-опосредованные механизмы, способствуют развитию макрососудистых заболеваний [357]. В этой связи интересны результаты исследования, показавшего корреляционную взаимосвязь неврологического дефицита и ИЛ-6, на значения которого, в свою очередь оказывало влияние наличие сахарного диабета и других факторов риска ССЗ [51]. Изучение взаимосвязи маркеров воспаления и параметров метаболизма у больных

с ИИ и СД2 в дальнейшем позволит изучить один из механизмов реализации эффектов хронической гипергликемии на нейрональное повреждение.

В нашем исследовании выявлены более высокие уровни циркулирующих КПП во всех обследованных группах больных с цереброваскулярной патологией в сравнении с группой контроля, и наибольшие значения отмечены у больных острым ИИ и СД2. Нами на клиническом материале показано, что развитие ЦВЗ у пациентов с СД2 происходит на фоне накопления продуктов повреждающего воздействия гипергликемии.

Неудовлетворительный гликемический контроль с повышением значений  $HbA_{1c}$  сопровождается повышением уровня КПП, с обоими оцененными в нашем исследовании результатами необратимого процесса гликирования были связаны и нарушения фибринолитических свойств крови. Кроме того, показана связь агрегации тромбоцитов с уровнем гликемии и КПП, что подтверждает роль их избыточного содержания в формировании протромботических изменений.

Показательна выявленная взаимосвязь таких параметров, как значения D-димера, фибринолитической активности и индекса фибринолиза с уровнем КПП у лиц с ИИ без СД.

У больных с впервые выявленным СД2, которые составили 37,9% от общего числа больных ИИ+СД2, оценка показателей углеводного обмена подтвердила, что полное отсутствие гликемического контроля и, соответственно, неопределенно долгий период времени хронической гипергликемии приводят к повышению  $HbA_{1c}$  до 8,3 [6,9; 10,2]%, с реализацией повышенного риска развития и менее благоприятного исхода ИИ (оценка по шкале Рэнкина).

Особого внимания требует опасность развития гипогликемических состояний, которые являются возможным осложнением сахароснижающей терапии и являются ключевым фактором, лимитирующим гликемический контроль.

Нами отмечены затруднения при своевременном выявлении пониженных значений глюкозы плазмы у больных с инсультом, в силу как асимптомного их развития, так и нарушений высших корковых функций. Большинство

гипогликемических состояний в нашем исследовании были бессимптомными. Полученные нами данные о наличии гипогликемических эпизодов у больных ИИ соотносятся с результатами дополнительного анализа исследования Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) у пациентов с СД2 и атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием: нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт повышали риск тяжелой гипогликемии 2,31 [95% ДИ, 1,39–3,82] для ИМ и 2,07 [95% ДИ, 1,01–4,23] для инсульта [317]. Таким образом, гипогликемия – это не только фактор риска сердечно-сосудистых событий у больных СД. Более того, в остром периоде инсульта увеличивается частота бессимптомной гипогликемии.

Наличие гипогликемических состояний требует особой настороженности и тщательного контроля уровня гликемии у больных с ОНМК, возможно, путем расширения лабораторной базы лечебных учреждений с включением систем непрерывного мониторинга глюкозы.

К основным составляющим патогенетической цепи ИИ относят энергодефицит, эксайтотоксичность, окислительный стресс, воспаление и апоптоз [50]. В этом контексте профилактика гипогликемических состояний наибольшее значение приобретает именно у больных с инсультом.

Церебральная сосудистая катастрофа ассоциирована с воспалением. Связанные с повреждением молекулярные структуры (Damage-associated molecular patterns (DAMP)) выделяются в результате повреждения ткани. DAMP локализуются в различных клетках или тканях следующим образом: белки группы 1 с высокой подвижностью (HMGB1) в ядре и цитоплазме, белки S100 в цитоплазме, белки теплового шока в экзосомах, аденозинтрифосфат (АТФ) в митохондриях, и комплемент в плазме (Tang et al., 2013 г.) [325]. DAMP распознаются рядом рецепторов, таких как Toll-подобные рецепторы, цитозольный нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации (NOD) -подобные рецепторы, а также рецепторы КПП и другие скавенджер - рецепторы, которые активируют сигнальный путь, ведущий к нейрональному воспалению (Schaefer, 2014 г. [303]; Chaudhry et al., 2018 г. [130]). Нейрональное воспаление, в свою

очередь, вызывает повреждение вещества головного мозга и дальнейшее выделение DAMP [261].

СРБ является важным маркером, повышенные уровни которого отражают активное системное воспаление. Повышение уровня этого цитокина регистрируются при ишемии и некрозе [293].

С другой стороны, повышение уровня СРБ связывают с прогрессированием атеросклероза, который сам по себе рассматривается как хронический воспалительный процесс, проявляющийся цепью последовательных явлений — от возникновения липидных пятен до разрушения липидной бляшки и развития сердечно-сосудистых событий [295]. Результаты работы, проведенной Стрюк Р.И и соавт., (2016 г.), показали, что уровень СРБ у больных СД2 вне острого заболевания в целом повышен, но степень компенсации углеводного обмена не оказывала влияния на показатели СРБ [58].

Полученные нами данные, свидетельствующие о большей выраженности воспаления при ИИ у больных с наличием СД2, могут косвенно свидетельствовать о большей выраженности повреждения вещества мозга, в том числе как за счет высвобождения DAMP, так и за счет активации рецептора конечных продуктов гликирования в условиях избыточного накопления КПП. В нашем исследовании более выраженное повышение СРБ зарегистрировано у больных ИИ+СД2 и составило 12,2 мг/л против 8,5 мг/л у пациентов с ИИ без СД. В условиях ишемии при остром инсульте ожидаемо повышение СРБ. Полученные результаты свидетельствуют о большей выраженности процессов воспаления и тканевого повреждения у больных ИИ на фоне СД2. Таким образом, повышение СРБ можно расценивать не только как маркер высокого сердечно-сосудистого риска, но и более выраженного повреждения в условиях сосудистой катастрофы у больных СД2.

## 6.6. Влияние параметров углеводного обмена на течение ишемического инсульта

Особенности течения инсульта у больных с СД2 предопределяют необходимость поиска прогностических критериев исхода острых НМК и путей модификации клинических подходов к ведению этой категории пациентов.

Известно, что острые ЦВЗ у больных СД сопряжены с гипергликемией [56, 340]. Однако роль гликемического контроля у больных СД2 перед развитием ИИ на его течение и прогноз мало изучена. Выявленные нами различия между пациентами с острыми ишемическими НМК с СД2 и без СД, противоречивые результаты других исследований, в ряде случаев, не включавших другие показатели углеводного обмена, кроме глюкозы крови, подчеркнули необходимость изучения роли более стабильных параметров у больных ИИ.

В нашей работе была проведена оценка связи неврологического дефицита и функциональных нарушений не только с фактом наличия или отсутствия СД2. Принципиальным отличием нашего исследования является изучение влияния на прогноз ИИ качества гликемического контроля, оцениваемого по HbA<sub>1c</sub>, намного менее вариабельному показателю, чем гликемия, а также определение возможной роли таких мало изученных в клинике показателей, как циркулирующие КПП и оценка роли инсулинорезистентности и глюкозолипотоксичности с помощью ИТГ. Нами были определены гликемические и не гликемические параметры, связанные с неблагоприятным прогнозом и худшим функциональным исходом у больных ИИ.

Так, получено, что прогноз восстановления неврологических нарушений в остром периоде ишемического НМК у больных СД2 зависит от уровня HbA<sub>1c</sub> <7% или ≥7%. Нами была проведена оценка показателей по Скандинавской шкале инсульта и функциональный исход инсульта по шкале Рэнкина. И неврологический дефицит, и выраженность инвалидизации были менее выражены у пациентов с лучшим гликемическим контролем. Менее благоприятный прогноз ИИ ассоциирован не с транзиторным изменением уровня глюкозы плазмы, а с наличием хронической гипергликемии. Показана роль HbA<sub>1c</sub> как

прогностического критерия течения и исхода инсульта у больных СД2, что позволяет рекомендовать его включение в обязательный алгоритм обследования пациентов с нарушениями мозгового кровообращения.

Нами не было отмечено существенно менее благоприятного течения инсульта у больных с гипогликемическими состояниями (по Скандинавской шкале инсульта различия достигли уровня статистической значимости, при оценке по шкале NHSS – нет), что, может быть связано с отсутствием у обследованных нами пациентов тяжелых гипогликемических состояний. С другой стороны, нами использовался дискретный тип контроля глюкозы крови с использованием глюкометра, а применение систем непрерывного мониторинга глюкозы в режиме реального времени может иметь преимущества у такой категории больных.

Большая доля больных ИИ, которым диагноз СД2 был установлен впервые после случившейся сосудистой мозговой катастрофы, подтверждает огромную важность гликемического контроля. У таких больных медианные значения HbA<sub>1c</sub> составили 8,3 [6,9; 10,2] %, выраженность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий была сопоставима с больными с ранее выявленным СД2, патогенетические подтипы ИИ не имели значимых отличий, но результат оценки по шкале Рэнкина был хуже. Отсутствие своевременной диагностики, лечения и гликемического контроля не только вносит вклад в развитие и прогрессирование атеросклероза, способствует реализации сосудистой катастрофы, но и может играть отрицательную роль в прогнозе ИИ.

Результаты проведенного определения риска наступления менее благоприятного исхода ИИ показали, что такие клинические характеристики острого НМК, как подтип (атеротромботический), размеры очага и оценка по шкале NIHSS  $\geq 7$  баллов статистически значимо увеличивали шанс менее благоприятного исхода ИИ.

Длительность СД2 от 5 лет, гликемия при поступлении не только выше 8 ммоль/л, но и выше 7 ммоль/л, а также значения HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7$  являлись статистически значимыми параметрами, определявшими риск инвалидизации (mRS $\geq 3$ ).

Инсулинорезистентность, как было продемонстрировано в недавнем исследовании Ago T., и соавт. (2018 г.), у лиц без СД и ожирения сама по себе способствует менее благоприятному исходу инсульта. Указанное исследование было проведено с использованием индекса НОМА [90]. В группах больных ИИ нами был использован индекс ИТГ, который отражает не только инсулинорезистентность, но и сопряженность нарушения углеводного и липидного обменов.

Изменения параметров липидного спектра характерны для больных с ИИ [33]. И гипергликемия, и дислипидемия являются факторами риска инсульта. Полученные нами результаты, свидетельствующие о повышении ИТГ у больных ИИ, а также выявленная связь данного индекса с прогнозом, очевидно, подтверждают роль инсулинорезистентности и ассоциированных с ней метаболических нарушений в реализации острого НМК и меньшем потенциале восстановления.

Роль инсулинорезистентности в прогнозе инсульта современными исследователями определяется как малоизученная. Результаты проведенного нами исследования показали прогностическую роль инсулинорезистентности у больных ИИ с СД2 и без СД. Полученные результаты в определенной степени согласуются с представленными Mi D. и соавт. (2020 г.) Их ретроспективный анализ пациентов без диабета был направлен на изучение взаимосвязи между инсулинорезистентностью и риском раннего неврологического ухудшения у пациентов с острым ишемическим инсультом. Ухудшением в указанном исследовании считалось приращение общей шкалы NIHSS на уровне  $\geq 2$  баллов или  $\geq 4$  баллов на  $14 \pm 3$  день после начала инсульта, была проведена оценка инсулинорезистентности с помощью модели НОМА2. Медиана значений НОМА2-ИР в указанной публикации составила 1,95 [1,24; 2,96]. Была выявлена взаимосвязь результатов с риском отрицательной динамики по шкале NIHSS на уровне как  $\geq 2$  баллов, так и  $\geq 4$  баллов. Авторы делают вывод, что, вероятно, инсулинорезистентность является независимым фактором риска развития раннего

неврологического ухудшения у пациентов без диабета с острым ишемическим инсультом [246].

Следует отметить, что в указанном исследовании была использована модель оценки инсулинорезистентности, которая нами применялась у больных хроническими ЦВЗ. Так, в группе пациентов без СД нами получены сопоставимые результаты: медиана медианное значение составило 1,9 [1,7; 2,9]. Кроме того, нами была проведена оценка инсулинорезистентности у обследованных пациентов групп 1-4 по методу вычисления ИТГ, который также подтвердил наличие инсулинорезистентности у больных с цереброваскулярными заболеваниями. Более того, нами впервые показана прогностическая роль повышения ИТГ у пациентов с ишемическим инсультом.

Полученные в ходе нашей работы результаты по худшим результатам тромболитической терапии у больных СД2, вероятно, связаны с гипергликемией и повышением уровня HbA<sub>1c</sub> до 7,9%, что соотносится с результатами зарубежных исследований, которые продемонстрировали отрицательное влияние уровня HbA<sub>1c</sub> на лечебную эффективность внутривенной тромболитической терапии [366].

Разработанный нами алгоритм оценки риска клинического ухудшения, а также дифференциальной диагностики СД и стрессорной гипергликемии имеет прикладное значение в диабетологии и неврологии.

У больных острыми НМК с повышенным уровнем глюкозы плазмы без указаний на СД в анамнезе использование данного алгоритма позволяет не только выявить наличие СД2, но и не допустить гипердиагностики СД у больных с транзиторным стрессорным повышением гликемии на фоне сосудистой мозговой катастрофы. Определение HbA<sub>1c</sub> в начале госпитализации позволяет оценить прогноз восстановления у больных с инсультом и гипергликемией.

Следует подчеркнуть, что инсульт относится к ведущим причинам инвалидности в мире [167], что определяет важность полученных нами результатов, свидетельствующих о роли качества гликемического контроля не только в определении риска инсульта, но и прогноза восстановления неврологического дефицита и степени инвалидизации.

## 6.7. Хронические цереброваскулярные заболевания у больных сахарным диабетом 2 типа

При всем разнообразии работ по влиянию СД на острые НМК, проблеме хронических ЦВЗ у больных СД посвящено гораздо меньше исследований. В основном, они касаются сферы когнитивных нарушений [190, 191, 300]. Исследователями также освещены такие аспекты, как влияние уровня  $HbA_{1c}$  на поражение автономной нервной системы у больных СД2 и ЦВЗ на примере ортостатической гипотензии, и, что очень важно, отмечено снижение качества жизни у пациентов с ЦВЗ и СД2 [79]. Высказывались также предложения включить «диабетическую энцефалопатию» в число осложнений СД [57]. Согласно результатам отечественных исследований, у больных с «диабетической энцефалопатией» в большинстве случаев отмечен дисциркуляторно-метаболический характер поражения [34]. Субстрат энцефалопатии отличается при СД1 и СД2. Если при СД1 в качестве ведущего механизма рассматривают метаболические нарушения, то при СД2 подчеркивается роль сосудистых осложнений [37].

Сосудистое поражение, воспаление и нарушение передачи сигналов инсулина в головном мозге при СД2 могут способствовать риску деменции. Однако результаты исследований не в полной мере продемонстрировали ассоциации, которые могут быть интегрированы в единый патофизиологический механизм, связывающий СД2 и когнитивные расстройства [112].

Риск КН при наличии СД повышается на 60-80%. Так, по данным мета-анализа 30 исследований было показано, что в целом риск КН при наличии СД повышается и составляет  $OR=1,83$  [1,39, 2,41],  $p < 0,001$ . при этом корреляция между наличием СД и КН была отмечена у всех категорий пациентов [365]. В нашем исследовании сравнительный анализ результатов нейропсихологического тестирования больных с СД2 также выявил различия в когнитивном профиле пациентов.

Традиционно наибольшее значение в развитии и прогрессировании диабетических осложнений отводится гипергликемии. Как показано в нашей

работе, хронические ЦВЗ у больных СД2 развиваются даже при небольшой продолжительности заболевания. Частота выявления СД2 на фоне развившегося сосудистого заболевания мозга ниже, чем у больных с ИИ, но тоже достаточно высока и составляет 20%.

Хронические ЦВЗ протекают на фоне умеренного повышения HbA<sub>1c</sub> до 7,3 [6,7; 8,4] %, при этом примерно у трети – (31,2 %) пациентов выявлен уровень HbA<sub>1c</sub> выше 8%. Обследованные нами пациенты амбулаторно получали различные схемы сахароснижающей терапии, но весьма неожиданным оказалось, что самым частым вариантом было отсутствие медикаментозного лечения (26%). В это число входили как больные, не знавшие ранее о наличии СД2, так и пациенты, не принимавшие сахароснижающую терапию с известным заболеванием, что, вероятно, можно объяснить имевшимися у них нейрокогнитивными нарушениями. Следует подчеркнуть, что ВОЗ, согласно Глобальному докладу по диабету, подчеркивает возможность катастрофических последствий отсутствия контроля: «При неконтролируемом диабете последствия для здоровья и благополучия больного ужасны» (дословно)[13].

В ходе настоящей работы выявлено, что хронические ЦВЗ у больных СД2 сопровождаются не только умеренным повышением гликемии и HbA<sub>1c</sub>, но и значениями циркулирующих КПП (медиана 475 [360; 575] нг/мл), а также повышением уровня фибриногена, D-димеров, агрегации тромбоцитов и снижения показателей фибринолиза. Такие протромботические изменения крови находятся во взаимосвязи с повышением уровня КПП в крови, образование которых ассоциировано с хронической гипергликемией и коррелирует с выраженностью нарушений обмена углеводов и качеством гликемического контроля. Поскольку хронические ЦВЗ рассматриваются, в том числе, и как состояние, ведущее к повышенному риску острых НМК в дальнейшем, а атеротромбоз у больных СД2 относится к основным патогенетическим механизмам развития ИИ, состояние сосудистого русла и наличие изменений гемореологии и гемостаза у больных хроническими ЦВЗ приобретают первостепенное значение.

Неудовлетворительный гликемический контроль у пациентов с СД не только играет важную роль в формировании протромботического состояния и способствует прогрессированию условий для атеротромбоза и его клинической манифестации, увеличивая вероятность возникновения острых НМК, но и принимает участие в развитии и ухудшении течения хронической цереброваскулярной патологии.

Выраженное повышение КПГ у больных с ИИ и СД2, сочетающееся с менее благоприятными результатами оценки неврологических функций, более высокие уровни КПГ у лиц с хроническими ЦВЗ в сравнении с группой контроля, доказанная связь с протромботическими изменениями и нарушением фибринолиза подтверждает важную роль процессов гликирования в формировании сосудистой патологии головного мозга.

В ходе нашей работы отмечено, что у больных с ЦВЗ без СД также имеются протромботические изменения крови, проявляющиеся в повышении фибриногена, D-димеров. Несмотря на то, что уровень КПГ у этих больных существенно ниже, чем у пациентов с СД2, изменения гемостаза носили сходную направленность изменений, степень выраженности которых была существенно меньше, при этом нормальные показатели гликемии и HbA<sub>1c</sub> не были связаны с уровнем КПГ в крови больных ЦВЗ без СД. Это подтверждается концепцией (Суслина З.А и соавт, 2005), согласно которой все ишемические ЦВЗ характеризуются дисрегуляцией гемореологии и гемостаза, а также дисфункцией эндотелия сосудистой стенки, проявляющихся в повышении свертывающих и депрессии противосвертывающих и фибринолитических свойств крови, уменьшению атромбогенного резерва, существенным ухудшением гемореологических свойств и нарушением реактивности клеток крови и сосудистой стенки [63].

В нашем исследовании показано, что КПГ – единственный статистически значимый, в отличие от классических показателей углеводного метаболизма, маркер, с которым связаны агрегация тромбоцитов, уровень фибриногена, D-димеров и нарушение фибринолиза у больных с ЦВЗ без СД.

Изменения уровня циркулирующих КПП у больных ЦВЗ без СД обусловлены другими, не гликемическими механизмами, что и подтвердилось в нашем исследовании. Экзогенные КПП содержатся в высоких уровнях в результате специфических методов обработки пищи, сопутствующих вестернизации питания [260, 341].

С нашей точки зрения, у больных СД2 можно рассматривать КПП в качестве потенциального биомаркера цереброваскулярной патологии. К подобным выводам в кардиологии недавно пришли Fishman S. и соавт., (2018 г.), предлагая использовать КПП в качестве биомаркера ИБС [171].

У больных ЦВЗ без СД уровень КПП может служить как показателем неблагоприятного течения сосудистого заболевания, так и рассматриваться в качестве возможного предиктора нарушений углеводного обмена, что требует дальнейших исследований.

Инсулинорезистентность в нашей работе была зафиксирована как у больных с острыми НМК (была оценена по ИТГ), так и у пациентов групп хронических ЦВЗ (определена по индексу НОМА и ИТГ) в отличие от лиц группы контроля, что свидетельствует о взаимосвязи инсулинорезистентности и сосудистой патологии мозга. Инсулинорезистентности отводится важная роль в патогенезе ИИ [110]. Кроме того, показано, что инсулинорезистентность также является важным фактором риска КН у пожилых [174]. По данным исследования Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), наличие инсулинорезистентности (результат оценки по НОМА) при проведении МРТ ассоциировано с выявлением лакун, но не связано с прогрессированием гиперинтенсивности белого вещества [146].

Другой метаболический фактор риска, ассоциированный с инсулинорезистентностью – дислипидемия был отмечен в группах 1-4. Так, уровень ОХС составил, соответственно, 6,3 [5,6; 7,5], 6,6 [5,9; 7,1], 6 [4,7; 7] и 5,9 [4,9; 6,7] ммоль/л. Следует отметить, что отмечено влияние уровня общего холестерина на электрокинетические свойства мембран эритроцитов плазмы крови при хронической ишемии головного мозга [68].

### **6.7.1. Гипогликемические состояния у больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями**

Гипогликемические эпизоды отмечены нами при рутинном контроле гликемии у 17,4% пациентов, получавших сахароснижающую терапию. Согласно данным литературных источников, среди больных с деменцией на инсулинотерапии чаще зафиксированы гипогликемические эпизоды (26,5%), чем у больных без нарушения когнитивных функций (14,4%) [170].

В нашем исследовании больные с гипогликемическими эпизодами были старше: медиана составила 68 [61;74] лет, при длительности анамнеза СД2 10 [5,5;14] лет. Гипогликемические состояния чаще отмечались у пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины, назначение которых ассоциировано с риском снижения уровня глюкозы крови. Частота НМК в анамнезе у больных с выявленными гипогликемическими эпизодами не отличалась, а частота выявления СКФ  $<60$  мл/мин/1.73м<sup>2</sup> была выше, чем у пациентов без зафиксированных эпизодов гипогликемии.

Особо необходимо отметить, что в половине случаев эпизоды гипогликемии (3,9 ммоль/л и ниже) у больных ЦВЗ были бессимптомными. Это может быть обусловлено разными причинами: не только наличием автономной нейропатии, но и нарушением критической оценки собственного состояния и способности сформулировать свои ощущения пациентами с когнитивными и речевыми нарушениями.

Такое сочетание наличия ЦВЗ с нейрокогнитивными изменениями, пожилого возраста и длительного анамнеза СД2 с нарушением почечной функции ассоциированное с наличием гипогликемических состояний, в том числе нераспознаваемых, требует пересмотра сахароснижающей терапии лицам с установленным ЦВЗ в сторону использованием безопасных классов препаратов.

### 6.7.2. Атеросклероз у больных цереброваскулярными заболеваниями

Исходя из значимости ишемических событий как для жизни и инвалидизации населения, атеросклероз является одной из наиболее важных форм сосудистых заболеваний [322].

Атеросклероз является основной причиной развития ЦВЗ, цереброваскулярные заболевания являются одним из самых опасных осложнений атеросклероза, клинические последствия которых сильно влияют на качество жизни и прогноз пациентов. Артериальная гипертензия, дислипидемия, СД, курение, ожирение и другие факторы риска объясняют более высокую заболеваемость ЦВЗ среди населения, поскольку они способствуют клинической экспрессии атеросклероза. Механизмы, с помощью которых факторы риска могут влиять на возникновение ЦВЗ, различны и не до конца поняты. Воспалительный фон атеросклероза может объяснить большую его часть. В частности, окислительный стресс может способствовать развитию сосудистых поражений, отрицательно влияя на биохимические клеточные процессы эндотелия, участвуя в формировании эндотелиальной дисфункции, и, таким образом, предрасполагая сосудистое древо к морфологическим и функциональным повреждениям [305].

В нашей работе показано, что цереброваскулярные заболевания у больных СД2 развиваются на фоне артериальной гипертензии и ожирения, как и у больных без СД, но характеризуется более частым развитием гемодинамически значимых стенозов в системе ВСА и перенесенных ранее ишемических НМК. При этом, ранее ангиореконструктивные вмешательства на БЦА были выполнены больным как СД2, так и без СД с сопоставимой частотой.

У больных с острыми НМК на фоне СД2 в нашем исследовании частота выявления стеноза ВСА от 60% составила 47,1%, а стеноза от 70% – 27,6% пациентов. При этом у пациентов, обратившихся за медицинской помощью с целью хирургической профилактики инсультов, распространенность перенесенных ранее НМК у лиц с СД2 была значимо выше и составила 43,9% против 28,6% у пациентов без СД. Такая высокая распространенность

стенозирующего атеросклероза ВСА у больных ИИ и СД2 с одной стороны и высокая частота перенесенных инсультов в анамнезе у больных СД2, направленных на ангиореконструктивные операции с другой стороны, вероятно, может свидетельствовать о поздней выявляемости гемодинамически значимых стенозов и недостаточности мер первичной профилактики инсульта у лиц этой группы высокого риска. По данным Vouillarmet J. и соавт. (2016 г.), прогрессирование каротидного атеросклероза у больных СД встречается часто, но авторы не отметили более высокой частоты хирургических вмешательств и цереброваскулярных событий у обследованных ими пациентов [342]. Указанное противоречие указывает на роль других факторов, кроме констатации наличия СД, в реализации острой сосудистой катастрофы и определяет необходимость стратификации пациентов наибольшего риска.

У больных с хроническими ЦВЗ при отсутствии различий по частоте выявляемости атеросклероза в целом, а также начальных и умеренных атеросклеротических изменений, распространенность стенозов сонных артерий свыше 60% была значимо выше у больных с СД2 и составила 36%. В целом, у больных СД2 хронические ЦВЗ характеризуются наличием более выраженного и распространенного атеросклеротического процесса БЦА.

Уже на этапе диагностики СД2 у больных с хроническими ЦВЗ регистрируется наличие атеросклеротического поражения ВСА, по мере увеличения продолжительности заболевания СД2 отмечается вовлечение других сосудистых бассейнов и выявляются клинически значимые степени стеноза.

Возможность диагностики атеросклеротического поражения церебральных артерий как одной из основных причин развития НМК впервые возникла после внедрения в клиническую практику методов ультразвуковой доплерографии. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий – метод, позволяющий верифицировать каротидный атеросклероз. В клинической практике использование данного метода для скрининга общей популяции и выявления асимптомных каротидных стенозов высоких градаций не оправдано ввиду

невысокой частоты [224]. Более того, рутинное использование данного метода для скрининга и определения медицинской стратегии не валидировано [192].

Дуплексное сканирование БЦА является достаточно затратным методом, требующим специальной аппаратуры и не включено в обязательные скрининговые программы для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, даже больных СД [1]. При этом в настоящее время подчеркивается необходимость выявления пациентов высокого риска инсульта для проведения оптимальной медикаментозной терапии и, при необходимости, хирургического лечения атеросклеротического стеноза ВСА в качестве первичной профилактики ишемического инсульта [228].

Глюколипотоксичность изначально изучалась как синергическое вредное воздействие повышенных концентраций глюкозы и свободных жирных кислот на физиологию и выживаемость  $\beta$ -клеток. Исследования в этой области продолжаются около 20-ти лет [294]. Позднее было показано, что такое совместное повреждающее воздействие может распространяться на сердечно-сосудистую систему. В наибольшей степени изучены эффекты глюкозолипотоксичности на миокард [128, 324].

Нами оценена прогностическая роль ИТГ для выявления на лабораторном этапе лиц с возможным каротидным атеросклерозом. Анализ прогностической ценности ИТГ нами был проведен у пациентов без острых сердечно-сосудистых событий в анамнезе.

При оценке клинико-метаболических параметров больных с хроническими ЦВЗ и лиц контрольной группы выявлено значимое различие по таким известным маркерам сердечно-сосудистого риска, как ожирение, гипергликемия и дислипидемия. Следует особо подчеркнуть, что указанные параметры определяют высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, но не являются по отдельности достаточным основанием отбора больных для визуализации сонных артерий. Отмечено, что среди лиц без клинических и инструментальных признаков наличия стеноза ВСА 11,6% составили больные с СД2, что

подтверждает разнородность популяции больных СД по степени выраженности макрососудистых изменений.

Показательно, что значения ИТГ были значимо выше у лиц с церебральным атеросклерозом. Следует отметить, что пороговые уровни индекса ИТГ в отношении выявления значимого каротидного атеросклероза различались у обследованных в зависимости от наличия СД2. Так, при СД2 значения ИТГ в качестве предиктора значимого стеноза ВСА составили 5,33, а у лиц без СД2 – 4,71. Эти различия, с нашей точки зрения, могут быть объяснены тем, что для больных СД2 характерна вариабельность гликемии, в то время как у лиц, не страдающих диабетом, уровень глюкозы крови физиологически поддерживается в более узком диапазоне. Подобное разграничение важно для рутинной клинической практики, поскольку на примере относительно несложно вычисляемого индекса (с использованием показателей биохимического анализа крови) предоставляется возможность выделить пациентов группы риска, которым целесообразно проведение дополнительного инструментального обследования (в том числе, ангионейровизуализационного).

Новый метод оценки глюкозолипотоксичности с вычислением ИТГ играет диагностическую и предиктивную роль в выявлении наличия инсулинорезистентности у больных с ЦВЗ и каротидным атеросклерозом. Это может позволить стратифицировать категорию больных, нуждающихся в дополнительных исследованиях состояния сосудистой стенки. С учетом полученных данных о достаточно высокой чувствительности специфичности определения ИТГ, его расчет может быть использован для скрининга лиц, которым показано проведение дуплексное сканирование БЦА для выявления атеросклеротического поражения и обеспечения мер профилактики инсульта.

Широкие возможности ангиовизуализации способствовали развитию превентивной ангионеврологии. Одним из перспективных направлений в этой области является определение биомаркерных характеристик больных с атеросклеротическим поражением ВСА. Представляет интерес выделение ряда

как ангиопротективных, так и проатерогенных биомаркеров, характеризующих инициализацию и ускоренное прогрессирование атеросклероза БЦА [64].

Целесообразны дальнейшие масштабные исследования для идентификации лиц наибольшего риска каротидного атеросклероза и ИИ, ассоциированного с атеросклерозом, особенно у больных СД2.

### **6.8. Симптомная и асимптомная ишемия головного мозга и параметры углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа после каротидной реваскуляризации**

Профилактика НМК у больных СД2, также, как и у других групп пациентов, может включать ангиореконструктивные операции, которые широко применяются у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий и являются распространенными методами лечения стеноза сонной артерии [219]. В настоящее время разработаны эффективные средства профилактики повторного ишемического инсульта: отказ от курения и злоупотребления алкоголем, диета, нормализация артериального давления (на основе применения антигипертензивных средств), длительный прием антитромбоцитарных средств, варфарина (при мерцательной аритмии), вмешательства на ВСА (при выраженном стенозе ВСА) и прием статинов. [44].

Кроме клинически значимых операционных осложнений, при проведении нейровизуализации у пациентов, перенесших ангиореконструктивные вмешательства на сонных артериях, могут быть выявлены и асимптомные признаки изменения вещества мозга [66].

При этом манифестация клинической симптоматики может различаться по времени, в том числе с развитием когнитивных расстройств. Так, есть сообщения о том, что микроэмболизация, ассоциированная с процедурой стентирования, является предиктором снижения когнитивных функций в ближайшем послеоперационном периоде, однако, в некоторых случаях такой дефект может сохраняться до 6 месяцев после вмешательства [194].

Для пациентов с СД в целом характерны более высокие риски периоперационных осложнений. В связи с недостаточным охватом пациентов нейровизуализационными исследованиями до и после вмешательства, выявление «немых» повреждений вещества мозга у больных, в том числе СД2, и их последующее клиническое значение изучено мало. Так, указания на отнесение ООИ к числу общеизвестных осложнений на сегодняшний день отсутствуют [141]. Выявление таких очагов ишемии явилось результатом активного поиска с использованием аппаратуры с высокой разрешающей способностью.

Как показали полученные нами результаты, развитие таких бессимптомных очагов происходит при проведении обоих видов вмешательства.

Указания на НМК в анамнезе были значимо чаще отмечены у больных СД2 – в 43,9% случаев, чем у пациентов без СД – в 28,6%, ( $p=0,043$ ). Таким образом, полученные нами данные соотносятся с сообщениями о возможном ухудшении неврологического статуса после вмешательства у пациентов, уже имеющих неврологический дефицит. Именно у больных СД было чаще отмечено симптомное течение стенозирующего атеросклероза прецеребральных артерий, развитие повреждения вещества мозга после КЭАЭ в виде развития НМК, так же были зафиксированы «немые» очаги ишемии после операции.

Идентификация предикторов, позволяющих прогнозировать формирование очагов ишемии во время хирургических вмешательств, является сложной задачей. Ранее отмечена связь между структурными тканевыми характеристиками бляшки и риском развития ишемического нарушения мозгового кровообращения. Наличие бляшек, содержащих очаги атероматоза и кровоизлияния, способствует повышению риска эмболий во время проведения КАС [120], а при выполнении КЭАЭ это может быть обусловлено частичной интраоперационной деструкцией участков покрышки, атероматозных масс, множественных кальцификатов, расположенных в очагах атероматоза и поверхностных отделах бляшки, с последующей эмболизацией ветвей ВСА.

Важным аспектом, в том числе в контексте предотвращения или минимизации возможности развития ООИ, является определение роли качества предоперационного гликемического контроля при СД2.

Полученные данные об уменьшении риска ООИ при наличии СД2 и увеличении такого риска лишь при повышении  $HbA_{1c}$  свидетельствуют о том, что не столько наличие диагноза СД, а неудовлетворительный гликемический контроль увеличивает риск сосудистых событий и отягощает прогноз. Кроме того, следует отметить, что лечение больных СД включает не только сахароснижающую терапию для достижения индивидуальных целей лечения с рекомендациями по изменению образа жизни, но и коррекцию других модифицируемых факторов риска: дислипидемии и артериальной гипертензии до целевых значений в ходе регулярных визитов к врачу. В пользу данного суждения свидетельствуют полученный в нашей работе у пациентов с СД2 статистически значимо меньший уровень ОХС и тенденция к меньшим значениям ТГ. Более того, это можно расценивать и как свидетельство большей приверженности к лечению пациентов с установленным диагнозом СД, что в целом является результатом активной работы всего медицинского сообщества.

Увеличение риска развития ООИ при выполнении КАС может быть объяснено тем, что этот вид вмешательства является альтернативой эндартерэктомии и проводится у пациентов, имеющих более высокие риски, а возникновение ООИ демонстрирует реализацию этих рисков. Следует отметить, что эффект СД разнонаправлен в зависимости от типа операции.

При проведении реваскуляризации отмечено повышение уровня  $HbA_{1c}$  у пациентов с СД2 с наличием ООИ: 7,8% у больных, перенесших КАС, и 8,4% - при КЭАЭ.

Таким образом, повреждение вещества мозга встречается при обоих видах вмешательства, но КЭ сопровождается формированием очагов ишемии в целом реже, чем эндоваскулярное вмешательство. Однако у пациентов с СД2 плохой гликемический контроль может приводить к увеличению частоты интраоперационной ишемии, риск которой зависит от  $HbA_{1c}$  перед

вмешательством при выполнении обоих видов каротидной реваскуляризации. Эти данные требуют более тщательного и взвешенного анализа с целью разработки алгоритмов оценки и коррекции углеводного обмена для профилактики ишемического повреждения мозга. Следует подчеркнуть, что наличие СД определяет высокий хирургический и анестезиологический риск, но не является противопоказанием к операции.

Современная ангиореконструктивная хирургия располагает широкими возможностями профилактики ишемических НМК у больных с каротидным атеросклерозом. Вместе с тем распространение нейровизуализационных методик высокого разрешения способствовало накоплению к настоящему времени данных о возможности возникновения периоперационных ишемических очагов головного мозга, нередко протекающих бессимптомно. Общеизвестно, что подобные изменения вещества головного мозга являются основой для развития и прогрессирования когнитивных нарушений, что переводит проблему каротидной реваскуляризации из медицинской в медико-социальную. Микроэмболизация на фоне сосудистого вмешательства, является предиктором когнитивных нарушений в краткосрочной перспективе, но часть таких дефектов может сохраняться и на 6 мес. после операции [194]. С другой стороны, вполне возможно и некоторое улучшение показателей когнитивных тестов в условиях улучшения перфузии после ангиореконструкции. Оценка когнитивных функций, связанных с развитием субклинических ООИ, является сложной задачей. Объемы повреждения мозга, очевидно, находятся во взаимосвязи с долгосрочными когнитивными нарушениями [371].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Место ЦВЗ в структуре смертности больных сахарным диабетом 2 типа и инвалидизация, связанная с ишемическими НМК, определяют приоритетные задачи поиска путей снижения риска и улучшения прогноза инсульта у этой категории пациентов, число которых неуклонно увеличивается, создавая все возрастающую нагрузку на систему здравоохранения во всем мире.

В работе проведена комплексная оценка влияния СД2 на формирование изменений гемореологии и гемостаза, поражения брахиоцефальных артерий, неврологические и функциональные нарушения у пациентов с ишемическими НМК, изучены особенности состояния вещества головного мозга при проведении ангиохирургических вмешательств, направленных на предупреждение инсульта у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Преимуществом данного исследования, определяющим важность и значимость полученных результатов, является дифференцированный подход к пациентам с СД2 с цереброваскулярной патологией, учет эффекта гликемических и негликемических параметров.

В ходе работы подтверждена ведущая роль атеротромбоза в генезе ишемических НМК у больных СД2. Отмечено сочетание более выраженного и распространенного атеросклеротического процесса в брахиоцефальных артериях с наличием также более выраженных изменений плазменного и тромбоцитарного гемостаза у больных СД2.

Тщательный анализ продемонстрировал значимое влияние параметров углеводного обмена в различных клинических ситуациях: при развитии острого ИИ – на выраженность неврологического дефицита, прогноз и исход; при проведении профилактических ангиохирургических вмешательств – на формирование очагов повреждения вещества головного мозга. Выполненные исследования изменений гемореологии и гемостаза у больных с острым инсультом и хроническими ЦВЗ, проведенные также с позиции гетерогенности

популяции пациентов с СД2, позволили выявить взаимосвязь проагрегантных изменений и угнетения фибринолиза не только с качеством гликемического контроля с определением гликемии и HbA<sub>1c</sub>, но и с накоплением КПГ. Выявленная взаимосвязь избыточного гликирования и протромботических изменений у больных ЦВЗ без СД представляет интерес для последующих научных исследований.

Одновременная оценка состояния углеводного и липидного обмена с вычислением индекса триглицериды-глюкоза у больных с различными формами ЦВЗ позволила не только оценить наличие и выраженность инсулинорезистентности, но и показала значимость глюкозолипотоксичности как в формировании сосудистых заболеваний головного мозга, так и в прогнозе ИИ.

Уточнено, что важным предиктором возникновения бессимптомных очагов ишемии мозга после этих вмешательств является повышение уровня HbA<sub>1c</sub>. Полученные результаты открывают перспективы дальнейших исследований.

Так, роль сахарного диабета в возможной краткосрочной и/или отложенной манифестации интраоперационного ишемического повреждения мозга в виде когнитивных нарушений, а также определение потенциальной роли качества гликемического контроля в вероятности их развития и степени выраженности не определены.

Кроме того, большой практический интерес представляют возможности предоперационной подготовки, ее длительности, определения метаболических целей и методов их достижения для уменьшения риска периоперационного повреждения вещества мозга, что в настоящее время не изучено. Дополнительную сложность создает тот факт, что вмешательство направлено на предотвращение ОНМК, и соотношение риска и пользы от такого отложенного срока операции сложно предсказать без дополнительных исследований.

В данной работе был разработан подход к диагностике сахарного диабета у больных с ОНМК, сопровождающихся повышением глюкозы крови; порядок дифференциальной диагностики со стрессорной гипергликемией и одновременной оценки прогноза инсульта. Кроме того, продемонстрирована

принципиальная возможность применения доступного метода выявления лиц с высоким риском значимого стеноза брахиоцефальных артерий с целью обеспечения своевременных интервенций, направленных на предотвращение инсульта у больных сахарным диабетом 2 типа.

Результаты проведенного диссертационного исследования направлены на внедрение персонализированного подхода к пациентам с сахарным диабетом 2 типа с целью уменьшения риска развития и улучшение прогноза ишемических цереброваскулярных заболеваний.

Важным направлением будущих исследований является не только изучение роли поддержания целевых параметров углеводного обмена на фоне инновационной терапии с уменьшением выраженности инсулинорезистентности и коррекцией дислипидемии в уменьшении риска инсульта, но и оценка эффекта таких терапевтических стратегий на прогноз ЦВЗ в целом.

## ВЫВОДЫ

1. Сахарный диабет 2 типа предопределяет неблагоприятное течение острых и хронических ЦВЗ. Значимыми предикторами худшего прогноза ишемического инсульта являются: уровень неврологического дефицита ( $\geq 7$  баллов по шкале NIHSS), атеротромботический подтип, повышение уровня СРБ, длительность анамнеза СД2, исходный уровень  $HbA_{1c} \geq 7\%$  и глюкозы  $\geq 7$  ммоль/л.

2. В гетерогенном спектре острых ишемических НМК у пациентов с сочетанным СД2 установлена ведущая патогенетическая роль атеротромботического механизма.

3. Цереброваскулярные заболевания могут развиваться при небольшой длительности заболевания СД2: так, у 20% больных с острой и у 25% больных с хронической цереброваскулярной патологией продолжительность анамнеза СД2 составляет менее 5 лет. Более того, недиагностированный ранее сахарный диабет сопровождает развитие острых и хронических НМК у больных СД2 в 38% и 20% случаев, соответственно.

4. Изменения параметров углеводного обмена (гипергликемия, повышение уровней  $HbA_{1c}$  и конечных продуктов гликирования) у больных с ишемическими ЦВЗ и СД2 более значимо выражены у пациентов с острыми НМК. Состояние углеводного обмена перед развитием ИИ влияет на восстановление неврологических и функциональных нарушений.

У пациентов с СД2 малосимптомные или нераспознаваемые гипогликемические состояния отмечаются у 15% больных с острыми НМК и у 13% пациентов при хронических НМК.

5. У больных ЦВЗ сахарный диабет 2 типа при любой длительности анамнеза часто сопровождается значимыми стенозами сонных артерий с возможной реализацией ишемических НМК. Выраженность и распространенность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий ассоциированы с длительностью заболевания СД2. Индекс триглицериды-глюкоза является не только индикатором инсулинорезистентности, но и маркером атеросклероза ВСА.

6. Развитие ЦВЗ у больных сахарным диабетом 2 типа сопровождается выраженными протромботическими изменениями, имеющими наибольшую выраженность при остром инсульте. Ишемические НМК характеризует значительный параллелизм между активацией системы гемостаза (изменения агрегации тромбоцитов, уровня фибриногена, D-димера, фибринолитической активности, индекса фибринолиза) и показателями обмена углеводов (глюкоза плазмы, HbA<sub>1c</sub> и конечные продукты гликирования).

7. У пациентов с СД2 риск интраоперационной ишемии при проведении ангиореконструктивных вмешательств на сонных артериях повышается в зависимости от уровня HbA<sub>1c</sub>.

8. Разработан алгоритм выявления и дифференциальной диагностики нарушений углеводного обмена, позволяющий определить менее благоприятный прогноз ЦВЗ.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При поступлении в стационар больным с острыми НМК с уровнем гликемии  $\geq 6,1$  ммоль/л целесообразно проводить определение уровня HbA<sub>1c</sub> вне зависимости от наличия указаний на СД в анамнезе с целью диагностики, мониторинга СД и прогноза инсульта.

2. Наличие гипергликемии в острейшем периоде инсульта, не подтвержденное повышением HbA<sub>1c</sub>, рекомендуется не считать основанием для диагностики СД. Дополнительные мероприятия для верификации диагноза при сохраняющейся гипергликемии следует проводить по мере стабилизации состояния пациента в конце или по завершении острого периода ИИ.

3. Показатели гликемии у пациентов с СД2 и ЦВЗ должны тщательно контролироваться как с целью оценки эффективности, проводимой сахароснижающей терапии, так и с целью выявления нераспознаваемой за счет нарушения высших корковых функций гипогликемии.

4. Повышение индекса триглицериды-глюкоза у лиц с СД2 может свидетельствовать об атеросклеротическом, в том числе асимптомном

стенозировании брахиоцефальных артерий, что требует ультразвуковой верификации поражения сосудов.

5. Пациентам с СД2 при планировании каротидной ангиореконструкции целесообразно определение уровня HbA<sub>1c</sub> для оценки риска послеоперационного повреждения вещества мозга.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ	– артериальная гипертензия
аГПП-1	– агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
АД	– артериальное давление
Адр-АТ	– адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов
АДФ	– аденозиндифосфат
АДФ-АТ	– АДФ индуцированная агрегация тромбоцитов
АС	– атеросклероз
АСБ	– атеросклеротическая бляшка
АТИ	– атеротромботический инсульт
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
БЦА	– брахиоцефальные артерии
ВСА	– внутренняя сонная артерия
ГТ	– геморрагическая трансформация
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ДВ- МРТ	– диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография
ДИ	– доверительный интервал
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
иДПП-4	– ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа
ИИ	– ишемический инсульт
ИЛ	– интерлейкин
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
иНГЛТ-2	– ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
ИТГ	– индекс триглицериды–глюкоза
ИФ	– индекс фибринолиза
КАС	– каротидная ангиопластика со стентированием
КИМ	– комплекс «интима -медиа»

КН	– когнитивные нарушения
КЭАЭ	– каротидная эндартерэктомия
КЭИ	– кардиогенный эмболический инсульт
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
Me	– медиана
МР	– магнитно -резонансный/ая
МРТ	– магнитно -резонансная томография
НМК	– нарушение мозгового кровообращения
НСА	– наружная сонная артерия
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ООИ	– острые очаги ишемии
ОР	– относительный риск
ОСА	– общая сонная артерия
ОХС	– общий холестерин
ОШ	– отношение шансов
ПА	– позвоночная артерия
ПкА	– подключичная артерия
РФ	– Российская Федерация
СД	– сахарный диабет
СД2	– сахарный диабет 2 типа
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СМ	– сульфонилмочевина
СРБ	– С- реактивный белок
ССЗ	– сердечно–сосудистые заболевания
Т	– Тесла (единица индукции магнитного поля в Международной системе единиц)
ТГ	– триглицериды
ТЛТ	– тромболитическая терапия

ФА	– фибринолитическая активность
ФНО - $\alpha$	– фактор некроза опухолей – $\alpha$
ФП	– фибрилляция предсердий
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХИМ	– хроническая ишемия мозга
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЦВЗ	– цереброваскулярные заболевания
ЦМА	– церебральная микроангиопатия
ЭКГ	– электрокардиография
DALY	– Disability adjusted life year, годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности
DAMP	– Damage associated molecular patterns, связанные с повреждением молекулярные структуры
HbA <sub>1c</sub>	– гликированный гемоглобин
НОМА	– Homeostasis Model Assessment, модель оценки гомеостаза.
IDF	– International Diabetes Federation, международная федерация диабета
mRS	– Modified Renkin Scale, модифицированная шкала Рэнкина
NIHSS	– National Institutes of Health Stroke Scale, шкала инсульта Национальных институтов здоровья
p	– p - value, достигнутый уровень статистической значимости
rtPA	– recombinant tissue plasminogen activator, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена
t-PA	– tissue plasminogen activator, тканевой активатор плазминогена

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ; 2019. – 211 с.
2. Аметов, А.С. Инсулинорезистентность и липотоксичность – две грани одной проблемы при сахарном диабете типа 2 и ожирении / А.С. Аметов, Е.А. Тертычная // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т.8, №2. – С. 25–33.
3. Аметов, А.С. Глюкозо- и липотоксичность – взаимоотношающиеся факторы при сочетании сахарного диабета типа 2 и ожирения / А.С. Аметов, Л.А. Камынина, З.А. Ахмедова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2014. – Т.4. – №4. – С. 20–23.
4. Ануфриев, П.Л. Особенности атеросклероза церебральных артерий и патоморфологии инфарктов головного мозга при сахарном диабете 2-го типа / П.Л. Ануфриев, М.М. Танашян, Т.С. Гулевская и соавт. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 4–9.
5. Балаболкин, М.И. Роль инсулиновой терапии в компенсации сахарного диабета / М.И. Балаболкин, Н.А. Петунина, М.Э. Тельнова и соавт. // РМЖ. – 2007. – Т. 15, № 27. – С. 2072–2078.
6. Балашова, Е.Ю. Определение времени по часам в нейропсихологической диагностике: новая жизнь классической методики / Е.Ю. Балашова, О.А. Шевелькова // Вестн. Моск. ун-та. – Сер. 14. Психология. – 2012. – № 2. – С. 104–110.
7. Боголепова А.Н. Болезнь Альцгеймера и сахарный диабет. Когнитивные нарушения и деменция / А.Н. Боголепова // Медицинский совет. – 2015. – № 18. – С. 36–40.

8. Боголепова А.Н. Ведение коморбидного пациента с цереброваскулярной патологией на фоне артериальной гипертензии и сахарного диабета / А.Н. Боголепова // Нервные болезни. – 2018. – № 4. – С. 15–20.
9. Бондарь, И.А. Особенности течения острого нарушения мозгового кровообращения при сахарном диабете 2 типа [Электронный ресурс] / И.А. Бондарь, И.П. Краснопевцева // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2015. – № 3 – С. 45. Режим доступа: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1776](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1776) (дата обращения: 24.05.2020).
10. Бондарь, И.А., Влияние уровня гликемии на динамику восстановления неврологического статуса при остром нарушении мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом / И.А. Бондарь, И.П. Краснопевцева // Сибирский медицинский вестник. – 2018. – № 2. – С. 3–7.
11. Быкова, О.Н. Особенности клинического течения и прогноза ишемического инсульта у больных с сахарным диабетом 2 типа: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.11: / Быкова Ольга Николаевна.– СПб., 2015. – 25 с.
12. Верещагин, Н.В. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. Краткое руководство для врачей / Н.В. Верещагин, М.А. Пирадов, З.А. Суслина и соавт. – М.: Интермедика, 2002. – 208 с.
13. ВОЗ. Глобальный доклад по диабету 2016 г. [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения // Режим доступа: <https://www.who.int/diabetes/global-report/ru/> (дата обращения: 25.05.2020).
14. Волочаевский, Н.А. Предикторы диабетической энцефалопатии / Н.А. Волочаевский, Н.В. Местер, О.Г. Зотова // Журн. неврол. и психиат. – 2006. – №6. – С. 12–16.
15. Волченкова, Т.В. Особенности диагностики, лечения и профилактики инсульта у больных сахарным диабетом 2 типа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Волченкова, Татьяна Владимировна. – М., 2011. – 26 с.
16. Гераскина, Л.А. Хронические цереброваскулярные заболевания при артериальной гипертензии: кровоснабжение мозга, центральная гемодинамика

- и функциональный сосудистый резерв: автореф. автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.13, 14.00.06 / Гераскина Людмила Александровна. – М. – 2008. – 50 с.
17. Дедов, И.И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – № 2. – С. 104–112.
  18. Дедов, И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова и соавт. // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21. – №3. – С. 144–159.
  19. Дедов, И.И. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 10. – С. 4–10.
  20. Демидов, В.И. Кликоморфологические сопоставления при ишемическом инсульте у больных сахарным диабетом / В.И. Демидов, Е.А. Конкина, М.Ю. Точенов // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, №1. – С. 76–79.
  21. Древаль, А.В. Риск развития сахарного диабета 2-го типа и острых сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена / А.В. Древаль, И.В. Мисникова, И.А. Барсуков, Т.Г. Дзедбисашвили // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 11. – С. 30–34.
  22. Ёлкина, Т.А. Динамика показателей клинических оценочных шкал в острейшем и остром периодах при отдельных подтипах ишемического инсульта [Электронный ресурс] / Т.А. Ёлкина, А.С. Осетров // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=10262> (дата обращения: 25.05.2020).

23. Ермолаева, А.И. Острый период ишемического инсульта при сахарном диабете II типа / А.И. Ермолаева // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2008. – Т.2, №4. – С. 17–21.
24. Завалий, Л.Б. Клинико-функциональная характеристика инсультов у лиц, страдающих сахарным диабетом II типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Завалий Леся Богдановна. – Иваново – 2014. – 15 с.
25. Захаров, В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение / В.В. Захаров // *Эффективная фармакотерапия*. – 2016. – Т. 1. – С. 22–31.
26. Захаров, В.В. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты / Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. – М.: Медпресс-информ, 2013. – 320 с.
27. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения: руководство для врачей / под ред. М.А. Пирадова, М.М. Танащян, М.Ю. Максимовой. – 3-е изд., доп. и переруб. – М.: МЕДпресс-информ, 2018. – 360 с.
28. Исакова, Е.В. Коррекция гиперхолестеринемии, гипергликемии и ожирения – важные составляющие первичной профилактики инсульта / Исакова Е.В., Котов С.В. // *РМЖ*. – 2014. – Т. 22. № 10. – С. 707–710.
29. Кадыков, А.С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга / А.С. Кадыков, Л.С. Манвелов, Н.В. Шахпаронова // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 232 с.
30. Калашников, В.Ю. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом, по данным федерального регистра Российской Федерации (2013–2016 гг.) / В.Ю. Калашников, О.К. Викулова, А.В. Железнякова и соавт. // *Сахарный диабет*. – 2019. – Т. 22, №2. – С. 105–114.
31. Калинин, А.П. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях: руководство для врачей. / А.П. Калинин, С.В. Котов, И.Г. Рудакова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 488 с.

32. Козьяйкин, В.В. Особенности инсульта у пациентов малого городского поселения Московской области / В.В. Козьяйкин, С.В. Котов, Е.В. Исакова и соавт. // Клиническая геронтология. – 2013. – Т. 19, №11–12. – С. 26–28.
33. Костырева, М.В. Сравнительное изучение состояния систем гемостаза, фибринолиза и липидного спектра у больных острыми нарушениями мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатией / М.В. Костырева, А.А. Шабалина, Л.В. Лютова и соавт. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2010. – Т. 2, № 42. – С. 61–68.
34. Котов, С.В. Энцефалопатия у больных сахарным диабетом II типа. Клиника и лечение / С.В. Котов, И.Г. Рудакова, Е.В. Исакова // Неврологический журнал. – 2001. – Т. 6, № 3/1. – С. 35–37.
35. Котов, С.В. Системная тромболитическая терапия ишемического инсульта при сахарном диабете и гипергликемии / С.В. Котов, Е.В. Исакова, Ю.А. Белова и соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 12 (2). – С. 36–40.
36. Кротенкова, М.В. Диффузионно-взвешенная МРТ и МРТ-перфузия в остром периоде ишемического инсульта / М.В. Кротенкова, А.С. Суслин, М.М. Танашян и соавт. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2009. – Т. 3, № 4. – С. 11–16.
37. Левин, О.С. Cerebrum diabeticum: существует ли диабетическая энцефалопатия? / О.С. Левин, О.В. Бабкина // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – №29. – С. 32–38.
38. Максимова, М.Ю. Стратегии антитромботической терапии при ишемическом инсульте / М.Ю. Максимова, А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – № 2. – С. 58–64.
39. Мисникова, И.В. Риск развития острых нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом типа 2 / И.В. Мисникова, А.В. Древаль, Ю.А. Ковалева и соавт. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2011. – № 11–12. – С. 35–38.

40. Мисникова, И.В. Риски общей и сердечно-сосудистой смертности, а также инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от вида стартовой сахароснижающей терапии / И.В. Мисникова, Ю.А. Ковалева, А.В. Древаль // Сахарный диабет. – 2009. – № 4. – С. 72–79.
41. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий // М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2013. – 72 с.
42. Орлов, С.В. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическими инсультами на фоне метаболического синдрома / С.В. Орлов, М.А. Домашенко, М.В. Костырева и соавт. // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85, № 1. – С. 40–43.
43. Парфенов, В.А. Ведение больного, перенесшего инсульт / В.А. Парфенов, С.В. Вербицкая // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – спецвыпуск 2. – С. 23–27.
44. Парфенов, В.А. Профилактика повторного некардиоэмболического ишемического инсульта на основе антитромбоцитарных средств / В.А. Парфенов, С.В. Вербицкая // Атеротромбоз. – 2016. – Т. 2. – С. 89–97.
45. Пирадов, М.А. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей / М.А. Пирадов, М.Ю. Максимова, М.М. Танащян // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 272 с.
46. Руюткина, Л.А. «Болевые» точки диабетических ангиопатий: фокус на гипертриглицеридемию и возможности фенофибрата / Л.А. Руюткина, Д.С. Руюткин, С.А. Землянухина // Фарматека. – 2016. – №5(318). – С. 14–21.
47. Руюткина, Л.А. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинорезистентности / Л.А. Руюткина, Д.С. Руюткин, И.С. Исхакова // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т.16. – №1. – С. 27–32.
48. Рябинкина, Ю.В. Венозные тромбоемболические осложнения при критических состояниях в неврологии: патогенез, факторы риска, профилактика и лечение 14.01.11, 14.01.20: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Рябинкина Юлия Валерьевна. – М., 2016. – 55 с.

49. Северина, А.С. Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом / А.С. Северина, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2004. – Т.7, № 1. – С. 63–67.
50. Сергеева, С.П. Апоптоз как системный адаптивный механизм при ишемическом инсульте / С.П. Сергеева, А.А. Савин, П.Ф. Литвицкий и соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 12–2.– С. 38–45.
51. Сергеева, С.П. Уровень интерлейкина 6 в остром периоде ишемического инсульта: влияние на темп восстановления пациентов и выраженность неврологического дефекта / С.П. Сергеева, А.А. Савин, И.Д. Бреславич и др. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 29–35.
52. Сергиенко, И.В. Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений. Консенсус Совета экспертов / И.В. Сергиенко, М.В. Шестакова, С.А. Бойцов и соавт. // Фарматека. – 2019. – № 4. – С 138–143.
53. Скворцова, В.И. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения / В.И. Скворцова, И.М. Шетова, Е.П. Какорина и соавт. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – Т. 12, №3. – С. 5–12.
54. Соловьева, Э.Ю. Воспаление как фактор риска при прогрессировании ишемии мозга и сахарном диабете второго типа / Э.Ю. Соловьева, Д.Т. Чипова, О.А. Баранова и соавт. // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 2. – № 20 (317). – С. 32–35.
55. Статистический сборник 2017 год – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> / (дата обращения: 23.05.2020.)

56. Степанченко, О.А. Особенности течения мозгового инсульта при изменении содержания глюкозы в крови и спинномозговой жидкости: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Степанченко Ольга Алексеевна. – М., 2005. – 27 с.
57. Строков, И.А. Диабетическая энцефалопатия / И.А. Строков, В.В. Захаров, К.И. Строков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – Т. 4, №2. – С. 30–40.
58. Стрюк, Р.И. С-реактивный белок как показатель риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа и его коррекция / Р.И. Стрюк, М.И. Свиридова, А.М. Мкртумян, А.А. Голикова // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, №9. – С. 683–687.
59. Стулин, И.Д. Инсульт с точки зрения доказательной медицины / Стулин И.Д., Мусин Р.С., Белоусов Ю.Б. // Качественная клиническая практика. – 2003. – № 4. – С. 100–118.
60. Супонева, Н.А. Валидация модифицированной шкалы Рэнкина (The Modified Rankin Scale, MRS) в России / Н.А. Супонева, Д.Г. Юсупова, Е.С. Жирова и соавт. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 36–39.
61. Суслина, З.А. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения / З.А. Суслина, М.М. Танащян, О.В. Лагода // Атеротромбоз. – 2009. – Т. 2. – С. 60–67.
62. Суслина, З.А. Инсульт: оценка проблемы (15 лет спустя) / З.А. Суслина, М.А. Пирадов, М.А. Домашенко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. – Т. 11. – С. 5–13.
63. Суслина, З.А. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия / З.А. Суслина, М.М. Танащян, В.Г. Ионова // М.: Медицинская книга, 2005. – 247 с.
64. Танащян, М.М. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска / М.М. Танащян, А.А. Раскуражев, А.А. Шабалина и др. //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т.9, № 3. – С. 20–25.

65. Танашян, М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии / М.М. Танашян // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2007.– Т. 1, № 2. – С. 29–33.
66. Танашян, М.М. Прогнозирование ишемических повреждений головного мозга при реконструктивных операциях на внутренних сонных артериях / М.М. Танашян, Р.Б. Медведев, А.Н. Евдокименко и соавт. // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2017. – Т. 23, №1. – С. 59–65.
67. Федин, А.И. Состояние ауторегуляции мозгового кровотока / А.И. Федин, М.Р. Кузнецов, Н.Ф. Берестень и соавт. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2011. – Т. 111, № 1. – С. 68–73.
68. Федин, А.И. Влияние холестерина на электрокинетические свойства мембран эритроцитов при хронической ишемии головного мозга / А.И. Федин, И.А. Василенко, К.Р. Бадалян // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2015.– Т. 115, № 9, вып.2. – С. 30–37.
69. Федин, А.И. Диагностика и лечение хронической ишемии мозга / А.И. Федин // *Consilium Medicum*. 2016. – Т. 18, № 2. – С. 8–12.
70. Федин, А.И. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции / А.И. Федин, Е.П. Старых, М.В. Путилина и др. // *Лечащий врач*. –2015. –№ 5. –С. 15–20.
71. Фейгин, В.Л. Новый подход к профилактике инсульта в России / В.Л. Фейгин, Ю.Я. Варакин, М.А. Кравченко и соавт. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 19–23.
72. Число умерших по причинам смерти [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.gks.ru/folder/12781> (дата обращения: 23.05.2020).
73. Шабалина, А.А. Антиангиогенные эффекты препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с истинной полицитемией / А.А. Шабалина, М.М. Танашян, П.И. Кузнецова и соавт. // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2019. – № 3. – С. 45–52.
74. Шамалов, Н.А. Анализ динамики основных типов инсульта и патогенетических вариантов ишемического инсульта / Н.А. Шамалов, Л.В.

- Стаховская, О.А. Ключихина и соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 3. – С. 5–10.
75. Шахпаронова, Н. В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторные энцефалопатии)/ Н.В. Шахпаронова, А.С. Кадыков // Медицинский Совет. – 2013. – №3–2. – С. 74–80.
76. Шмидт, Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е.В. Шмидт // Журн невропат и психиатр. – 1985. – № 9. – С. 1281 – 1288.
77. Щепанкевич, Л.А. Ишемический инсульт у больных с сахарным диабетом 2 типа: кровь и сосудистая стенка: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 14.01.11 / Щепанкевич Лариса Александровна. – М., 2014. – 36 С.
78. Янишевский, С.Н. Поражение головного мозга при сахарном диабете 2 типа (клинико-морфологическое исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11 / Янишевский Станислав Николаевич. – СПб., 2014, – 40 с.
79. Янкина, С.В. Клинико-функциональные особенности сахарного диабета 2 типа в сочетании с цереброваскулярными заболеваниями: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02. / Янкина Светлана Витальевна – Самара, 2013. – 23 с.
80. Яхно, Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике / Н.Н. Яхно // Неврологический журнал. – 2006.– Т. 11.– Приложение № 1. – С. 4–12.
81. Яхно, Н.Н. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема) / Н.Н. Яхно, И.С. Преображенская, В.В. Захаров и соавт. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – №2. – С. 30–34.
82. Abdul Razak, M.K. The importance of measurement of plasma fibrinogen level among patients with type- 2 diabetes mellitus / M.K. Abdul Razak, A.A. Sultan // Diabetes Metab Syndr. – 2019. – V. 13, № 2. – P. 1151–1158.

83. Aboyans, V. Large and small vessels atherosclerosis: similarities and differences / V. Aboyans, P. Lacroix, M.H. Criqui // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2007. – V. 50. – P. 112–125.
84. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes / Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, H.C. Gerstein, M.E. Miller et al. // *N Engl J Med.* – 2008. – V. 358, № 24. – P. 2545–2559.
85. Adams, H.P. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / H.P. Adams, B.H. Bendixen, L.J. Kappelle et al. // *Stroke.* – 1993. – V. 24. – P. 35–41.
86. Adams, H.P. Classification of Subtypes of Ischemic Stroke: History of the Trial of Org 10 172 in Acute Stroke Treatment Classification / H.P. Adams, J. Biller // *Stroke.* – 2015. – V.46, № 5. – P. 1–5.
87. Adams, J.N. Analysis of Advanced Glycation End Products in the DHS Mind Study / J.N. Adams, S.E. Martelle, L.M. Raffield et al. // *J Diabetes Complications.* – 2016. – V. 30, № 2. – P. 262–268.
88. Adeva-Andany, M.M. Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans / M.M. Adeva-Andany, J. Martínez-Rodríguez, M. González-Lucán et al. // *Diabetes Metab Syndr.* – 2019. – V. 13, № 2. – P. 1449–1455.
89. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes / ADVANCE Collaborative Group, A. Patel, S. MacMahon et al. // *N Engl J Med.* – 2008. – V. 358, № 24. – P. 2560–2572.
90. Ago, T. Insulin resistance and clinical outcomes after acute ischemic stroke / T. Ago, R. Matsuo, J. Hata et al. // *Neurology.* – 2018. – V. 90, № 17. – P. 1470–1477.
91. Ahmed, N. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе осложнений сахарного диабета / N. Ahmed, P.J. Thornalley // *Русский медицинский журнал.* – 2009. – Т. 17, № 9. – С. 642 – 650.

92. Akhtar, N. The Impact of Diabetes on Outcomes After Acute Ischemic Stroke: A Prospective Observational Study / N. Akhtar, S. Kamran, R. Singh et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2019. – V. 28, №3. – P. 619–626.
93. Aldossari, K.K. Cardiovascular outcomes and safety with antidiabetic drugs / K.K. Aldossari // *Int J Health Sci (Qassim).* – 2018. – V. 12, № 5. – P. 70–83.
94. Alloubani, A. Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factors for stroke / A. Alloubani, A. Saleh, I. Abdelhafiz // *Diabetes Metab Syndr.* – 2018. – V. 12. – P. 577–584.
95. Amarenco, P. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping) / P. Amarenco, J. Bogousslavsky, L.R. Caplan et al. // *Cerebrovasc Dis.* – 2013. – V. 36, №1. – P. 1–5.
96. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes – 2018 / American Diabetes Association. // *Diabetes Care.* – 2018. – V. 41. – P. 86–104.
97. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019 / American Diabetes Association // *Diabetes Care.* – 2019. – V. 42, № 1. – P. 103–123.
98. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019 / American Diabetes Association. // *Diabetes Care.* – 2019. – V. 42, № 1. – P. 61–70.
99. American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 / American Diabetes Association. // *Diabetes Care.* – 2018. –V.41. – P. 1–2.
100. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). – Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. – 992 p.
101. Aon, M.A. Mitochondrial and cellular mechanisms for managing lipid excess/ M.A. Aon, N. Bhatt, S.C. Cortassa // *Front. Physiol.* – 2014. – V.5. – P. 282.

102. Arenillas, J.F. The metabolic syndrome and stroke: potential treatment approaches / J.F. Arenillas, M.A. Moro, A. Dávalos // *Stroke*. – 2007. – V. 38, №7. – P. 2196–2203.
103. Ashburner, J.M. Effect of Diabetes and Glycemic Control on Ischemic Stroke Risk in AF Patients: ATRIA Study / J.M. Ashburner, A.S. Go, Y. Chang et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2016. – V. 67, №3. – P. 239–247.
104. Atlas IDF, 9th ed., 2019 – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/> (дата обращения: 23.05.2020).
105. Bailey, R.R. Obesity and diabetes are jointly associated with functional disability in stroke survivors [Электронный ресурс] / R.R. Bailey, M.C. Serra, R.P. McGrath // *Disabil Health J*. – 2020. – V. 21. – e:100914.– Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1936657420300388?via%3Dihub> – (дата обращения: 23.05.2020).
106. Baird, T.A. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome / T.A. Baird, M.W. Parsons, T. Phan et al. // *Stroke*. – 2003. – V. 34. – P. 2208–2214.
107. Bamford, J. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction / J. Bamford, P. Sandercock, M. Dennis // *Lancet*. – 1991. – V. 337. – P. 1521–1526.
108. Banerjee, C. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study / C. Banerjee, Y.P. Moon, M.C. Paik et al. // *Stroke*. – 2012. – V. 43, № 5. – P. 1212–1217.
109. Barber, M. Predictors of early neurological deterioration after ischaemic stroke: a case-control study / M. Barber, F. Wright, D.J. Stott, P. Langhorne // *Gerontology*. – 2004. – V. 50, №2. – P. 102–109.
110. Beale, E.G. Insulin signaling and insulin resistance / E.G. Beale // *J Investig Med*. – 2013. – V. 61, № 1. – P. 11–14.
111. Béjot, Y. Stroke in diabetic patients / Y. Béjot, M. Giroud // *Diabetes Metab*. – 2010. – V. 36 (Suppl. 3). – P. 84–87.

112. Bello-Chavolla, O.Y. Pathophysiological Mechanisms Linking Type 2 Diabetes and Dementia: Review of Evidence from Clinical, Translational and Epidemiological Research / O.Y. Bello-Chavolla, N.E. Antonio-Villa, A. Vargas-Vázquez et al. // *Curr Diabetes Rev.* – 2019. – V. 15, № 6. – P. 456–470.
113. Benjamin, E. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association / E. Benjamin, M. Blaha, S. Chiuve et al. // *Circulation.* – 2017. – V. 135. – P. 146–603.
114. Benjamin, E.J. Heart Disease and Stroke Statistics–2019 Update: A Report From the American Heart Association / E.J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso et al. // *Circulation.* – 2019. – V. 139. – P. 56–528.
115. Biessels, G.J. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications / G.J. Biessels, F. Despa // *Nature reviews endocrinology.* – 2018. – V. 14, № 10. – P. 591–604.
116. Boehme, A.K. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention / A.K. Boehme, C. Esenwa, M.S. Elkind // *Circ Res.* – 2017 – V. 120, № 3. – P. 472–495.
117. Bosevski, M. Influence of fibrinogen and C-RP on progression of peripheral arterial disease in type 2 diabetes: a preliminary report / M. Bosevski, G. Bosevska, L. Stojanovska // *Cardiovasc Diabetol.* – 2013. – V.12. – P. 29.
118. Bossema, E.R. Does carotid endarterectomy improve cognitive functioning? / E.R. Bossema, N. Brand, F.L. Moll et al. // *J Vasc Surg.* – 2005. – V. 41, № 5. – P. 775–781.
119. Bots, M.L. Level of fibrinogen and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe / M.L. Bots, P.C. Elwood, J.T. Salonen et al.// *J Epidemiol Community Health.* – 2002. – V. 56 (Suppl. 1). – P. 14–18.
120. Brott, T.G. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis / T.G. Brott, R.W. Howard, G. Howard et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – V. 363. – P. 11–23.

121. Brott, T. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale / T. Brott, H.P. Adams Jr, C.P. Olinger et al. // *Stroke*. – 1989. – V. 20, № 7. – P. 864–870.
122. Brott, T.G. 2011 ASA /ACCF /AHA /AANN /AANS /ACR /ASNR /CNS /SAIP/ SCAI /SIR /SNIS /SVM /SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery / T.G. Brott, J.L. Halperin, S. Abbara et al. // *Circulation*. – 2011. – V. 124, № 4. – P. 489–532.
123. Brownlee, M. Glycemic variability: a hemoglobin A1c– independent risk factor for diabetic complications / M. Brownlee, I.B. Hirsch // *JAMA*. – 2006. – V. 295, № 14. – P. 1707–1708.
124. Calvillo-King, L. Predicting risk of perioperative death and stroke after carotid endarterectomy in asymptomatic patients: derivation and validation of a clinical risk score / L. Calvillo-King, L. Xuan, S. Zhang et al. // *Stroke*. – 2010. – V. 41. – P. 2786–2794.
125. Capes, S.E. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview / S.E. Capes, D. Hunt, K. Malmberg et al. // *Stroke*. – 2001. – V. 32. – P. 2426–2432.
126. Caplan, L.R. Lacunar infarction and small vessel disease: pathology and pathophysiology / L.R. Caplan // *J stroke*. – 2015. – V. 17. – P. 2–6.
127. Casas-Hernanz, L. Neuropsychological Outcome One Year after Carotid Revascularization: A before-and-after Study / L. Casas-Hernanz, M. Garolera, D.

- Badenes et al. // *Vascular Specialist International*. – 2017. – V. 33, № 4. – P. 146–155.
128. Cerf, M.E. Cardiac Glucolipototoxicity and Cardiovascular Outcomes/ M.E. Cerf // *Medicina*. – 2018. – V. 54, № 5. – P. 70.
129. Chatterjee, S. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia / S. Chatterjee, S.A. Peters, M. Woodward et al. // *Diabetes Care*. – 2016. – V. 39, № 2. – P. 300–307.
130. Chaudhry, S.R. Role of Damage Associated Molecular Pattern Molecules (DAMPs) in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (aSAH) / S.R. Chaudhry, A. Hafez, B. Rezai Jahromi et al. // *Int J Mol Sci*. – 2018. – V. 19, № 7. – P. 20–35.
131. Chen, R. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes / R. Chen, B. Ovbiagele, W. Feng // *American Journal of the Medical Sciences*. – 2016. – V. 351, № 4. – P. 380–386.
132. Cheng, B. Stroke subtype classification by geometrical descriptors of lesion shape [Электронный ресурс] / B. Cheng, C. Knaack, N.D. Forkert et al. // *PLoS One*. – 2017. – V. 12, № 12. – e 0185063. – Режим доступа: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0185063> (дата обращения: 23.05.2020).
133. Cheung, N. Retinal microvascular abnormalities and subclinical magnetic resonance imaging brain infarct: a prospective study / N. Cheung, T. Mosley, A. Islam et al. // *Brain*. – 2010. – V. 133. – P. 1987–1993.
134. Ciacciarelli, A. Chronic cerebral hypoperfusion: An undefined, relevant entity / A. Ciacciarelli, G. Sette, F. Giubilei, F. Orzi // *J Clin Neurosci*. – 2020. – V.73. – P. 8–12.
135. Cipolla, M.J. *The Cerebral Circulation*. 2nd Ed. / M.J. Cipolla // San Rafael, CA: Morgan & Claypool Life Sciences, 2016. – С. 1–80.
136. Conde, S.V. Insulin resistance: a new consequence of altered carotid body chemoreflex? / S.V. Conde, M.J. Ribeiro, B.F. Melo et al. // *J Physiol*. – 2017. – V. 595, №1. – P. 31–41.

137. Cosentino, F. Impact of fasting glycemia and regional cerebral perfusion in diabetic subjects: a study with technetium-99m-ethyl cysteinate dimer single photon emission computed tomography / F. Cosentino, R. Battista, A. Scuteri et al. // *Stroke*. – 2009. – V. 40, № 1. – P. 306–308.
138. Costa-Filho, R. Over 50 Years of Fibrinogen Concentrate / R. Costa-Filho, G. Hochleitner, M. Wendt et al. // *Clin Appl Thromb Hemost*. – 2015. – V. 22, № 2. – P. 109–114.
139. Cucchiara, B. A risk score to predict intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke / B. Cucchiara, D. Tanne, S.R. Levine et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2008. – V. 17. – P. 331–333.
140. Cukierman-Yaffe, T. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial / T. Cukierman-Yaffe, H.C. Gerstein, J.D. Williamson et al. // *Diabetes Care*. – 2009. – V. 32, № 2. – P. 221–226.
141. DaCosta, M. Carotid Endarterectomy [Электронный ресурс] / M. DaCosta, P. Tadi, S.M. Surowiec // *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. –Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470582/> (дата обращения: 26.05.2020).
142. Dai, W. The resting perfusion pattern associates with functional decline in type 2 diabetes / W. Dai, W. Duan, F.J. Alfaro et al. // *Neurobiol Aging*. – 2017. – V. 60. – P. 192–202.
143. Das, A.S. Asymptomatic Cerebral Small Vessel Disease: Insights from Population-Based Studies / A.S. Das, R.W. Regenhardt, M.W. Vernooij et al. // *J Stroke*. – 2019. – V. 21, № 2. – P. 121–138.
144. Daulatzai, M.A. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease / M.A. Daulatzai // *J Neurosci Res*. – 2017. – V. 95, № 4. – P. 943–972.

145. Davis, P.H. Risk factors for ischemic stroke: a prospective study in Rochester, Minnesota / P.H. Davis, J.M. Dambrosia, B.S. Schoenberg et al. // *Ann Neurol* – 1987. – V. 22. – P. 319–327.
146. Dearborn, J.L. Obesity, Insulin Resistance, and Incident Small Vessel Disease on Magnetic Resonance Imaging: Atherosclerosis Risk in Communities Study/ J.L. Dearborn, A.L. Schneider, A.R. Sharrett et al. // *Stroke*. – 2015. – V. 46, № 11. – P. 3131–3136.
147. Dejong, R. The Nervous System Complications of Diabetes Mellitus, with Special Reference to Cerebrovascular Changes / R. Dejong // *J Nerv Ment Dis*. – 1950. – V. 111. – P. 181–206.
148. Demchuk, A.M. Serum glucose level, and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke / A.M. Demchuk, L.B. Morgenstern, D.W. Krieger et al. // *Stroke*. – 1999. – V. 30. – P. 34–39.
149. Derosa, G. A review about biomarkers for the investigation of vascular function and impairment in diabetes mellitus / G. Derosa, P. Maffioli // *Vasc Health Risk Manag*. – 2016. – V. 12. – P. 415–419.
150. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function / Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, A.M. Jacobson, G. Musen et al. // *N Engl J Med*. – 2007. – V. 356, № 18. – P. 1842–1852.
151. Ding, Y. Association of homeostasis model assessment of insulinresistance, adiponectin, and lowgrade inflammation with the course of the metabolic syndrome / Y. Ding, S. Li, R.L. Ma et al. // *Clin Biochem*. – 2015. – V. 48, № 7–8. – P. 503–507.
152. Doğan, N.O. Predictors of Inhospital Mortality in Geriatric Patients Presenting to the Emergency Department With Ischemic Stroke / N.O. Doğan, E. Akıncı, H. Gümüş et al. // *Clin Appl Thromb Hemost*. – 2016. – V. 22, №3. – P. 280–284.

153. Dorigo, W. Early and long-term results of carotid endarterectomy in diabetic patients / W. Dorigo, R. Pulli, G. Pratesi et al. // *J. Vasc. Surg.* – 2011. – V. 53. – P. 44–52.
154. Dormandy, J.A. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial / J.A. Dormandy, B. Charbonnel, D.J. Eckland et al. // *The Lancet.* – 2005. – V. 366. – P. 1279–1289.
155. Dubois, B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside / B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan, B. Pillon // *Neurology.* – 2000. – V. 55, №11. – P. 1621–1626.
156. Duckworth, W. VADT Investigators Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes / W. Duckworth, C. Abraira, T. Moritz et al. // *N Engl J Med.* – 2009. – V. 360, № 2. – P. 129–139.
157. Duncan, P.W. Outcome Measures in Acute Stroke Trials: A Systematic Review and Some Recommendations to Improve Practice / P.W. Duncan, H.S. Jorgensen, D.T. Wade // *Stroke.* – 2000. – V. 31. – P. 1429–1438.
158. Dutton, G.R. The Look AHEAD Trial: Implications for Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes Mellitus / G.R. Dutton, C.E. Lewis // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2015. – V. 58, №1. – P. 69–75.
159. Dzau, V.J. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) / V.J. Dzau, E.M. Antman, H.R. Black, et al. // *Circulation.* – 2006, – V. 114, № 25. – P. 2850–2870.
160. Eckel, R.H. Update on the NCEP ATP-III emerging cardiometabolic risk factors/ R.H. Eckel, M.A. Cornier M.A. // *BMC Med.* – 2014. – V. 12. – P. 115.
161. Eltoft, A. Joint Effect of Carotid Plaque and C-Reactive Protein on First-Ever Ischemic Stroke and Myocardial Infarction? [Электронный ресурс] / A. Eltoft, K.A. Arntzen, T. Wilsgaard et al. // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – V.7, № 11. – e008951. – Режим доступа: <https://www.>

ahajournals.org/doi/epub/10.1161/JAHA.118.008951 (дата обращения: 24.05.2020).

162. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies / Emerging Risk Factors Collaboration // *The Lancet*. – 2010. – V. 375, № 9733. – P. 2215–2222.
163. Endres, M. Primary prevention of stroke: blood pressure, lipids, and heart failure / M. Endres, P.U. Heuschmann, U. Laufs, A.M. Hakim // *Eur Heart J*. – 2011. – V. 32. – P. 545–552.
164. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 / European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. // *Cerebrovasc Dis*. – 2008. – V. 25, № 5. – P. 457–507.
165. Fazekas, F. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging / F. Fazekas, J.B. Chawluk, A. Alavi et al. // *AJR Am J Roentgenol*. – 1987. – V. 149, №2. – P. 351–356.
166. Feigin, V. A new approach to stroke prevention in Russia / V. Feigin, Y. Varakin, M. Kravchenko, et al. // *Hum Physiol*. – 2016. – V. 42, № 8. – P. 854–857.
167. Feigin, V.L. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / V.L. Feigin, M.H. Forouzanfar, R. Krishnamurthi et al. // *Lancet*. – 2014. – V. 383. – P. 245–254.
168. Feigin, V.L. Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / V.L. Feigin, G.A. Roth, M. Naghavi et al. // *Lancet Neurol*. – 2016. – V. 15. – P. 913–924.
169. Feigin, V.L. Global burden of stroke / V.L. Feigin, B. Norrving, G.A. Mensah // *Circ Res*. – 2017. – V. 120. – P. 439–448.

170. Feil, D.G. Risk of hypoglycemia in older veterans with dementia and cognitive impairment: implications for practice and policy / D.G. Feil, M. Rajan, O. Soroka et al. // *J Am Geriatr Soc.* – 2011. – V. 59, № 12. – P. 2263-2272.
171. Fishman, S.L. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review / S.L. Fishman, H. Sonmez, C. Basman et al. // *Mol Med.* – 2018. – V. 24, № 1. – P. 59.
172. Folsom, A.R. Plasma d-Dimer and Incident Ischemic Stroke and Coronary Heart Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study / A.R. Folsom, R.F. Gottesman, D. Appiah et al. // *Stroke.* – 2016. – V. 47, № 1. – P. 18–23.
173. Fournet, M. Glycation Damage: A Possible Hub for Major Pathophysiological Disorders and Aging / M. Fournet, F. Bonté, A. Desmoulière // *Aging Dis.* – 2018. – V. 9, № 5. – P. 880–900.
174. Frangou, S. Insulin resistance: Genetic associations with depression and cognition in population based cohorts / S. Frangou, M. Shirali, M.J. Adams et al. // *Exp Neurol.* – 2019. – V. 316. – P. 20–26.
175. Frier, B.M. Hypoglycemia and cardiovascular risks / B.M. Frier, G. Schernthaner, S.R. Heller // *Diabetes Care.* – 2011. – V. 34, (Suppl. 2). – P. 132–137.
176. Fukuda, S. Glucagon-Like Peptide-1 Strengthens the Barrier Integrity in Primary Cultures of Rat Brain Endothelial Cells Under Basal and Hyperglycemia Conditions / S. Fukuda, S. Nakagawa, R. Tatsumi et al. // *J Mol Neurosci.* – 2016. – V. 59, № 2. – P. 211–219.
177. Garg, R. Hyperglycemia, insulin, and acute ischemic stroke: A mechanistic justification for a trial of insulin infusion therapy / R. Garg, A. Chaudhuri, F. Munschauer et al. // *Stroke.* – 2006. – V. 37. – P. 267–273.
178. Gentile, N.T. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke / N.T. Gentile, M.W. Seftchick, T. Huynh et al. // *Acad Emerg Med.* – 2006. – V. 13. – P. 174–180.

179. Gerstein, H.C. The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial / H.C. Gerstein, R. Hart, H.M. Colhoun et al. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – V. 8, №2. – P. 106–114.
180. Global status report on noncommunicable diseases 2014. – Geneva: World Health Organisation, 2014. – 302 p.
181. Go, A.S. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study / A.S. Go, E.M. Hylek, K.A. Phillips et al. // *JAMA.* – 2001. – V. 285, № 18. – P. 2370–2375.
182. Goldstein, L.B. Interrater reliability of the NIH stroke scale / L.B. Goldstein, C. Bertels, J.N. Davis // *Arch. Neurol.* – 1989. – V. 46. – P. 660–662.
183. Gorelick, P.B. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier/ P.B. Gorelick, K.S. Wong, H.J. Bae, D.K. Pandey // *Stroke.* – 2008. – V. 39, № 8. – P. 2396–2399.
184. Grebe, M.T. Fibrinogen promotes early atherosclerotic changes of the carotid artery in young, healthy adults / M.T. Grebe, B. Luu, D. Sedding et al. // *J Atheroscler Thromb.* – 2010. – V. 17, №10. – P. 1003–1008.
185. Guerrero-Romero, F. The Product of Triglycerides and Glucose, a Simple Measure of Insulin Sensitivity. Comparison with the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp / F. Guerrero-Romero, L.E. Simental-Mendía, M. González-Ortiz et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – V. 95, №7. – P. 3347–3351.
186. Guidelines (2013) for managing overweight and obesity in adults. Preface to the Expert Panel Report (comprehensive version which includes systematic evidence review, evidence statements, and recommendations) // *Obesity (Silver Spring).* – 2014. – V. 22 (Suppl. 2). – P. 40.
187. Gujjar, A.R. Diabetes and Stroke: More than just accelerated atherosclerosis? [Электронный ресурс] / A.R. Gujjar // *Sultan Qaboos Univ Med J.* – 2018. – V. 18, № 3. – e 261–263. – Режим доступа: <https://journals.squ.edu.om/index.php/squmj/article/view/2844/2508> (дата обращения: 24.05.2020).

188. Hachinski, V. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards/ V. Hachinski, C. Iadecola, R.C. Petersen et al. // *Stroke*. – 2006. – V. 37. – P. 2220–2241.
189. Hanyu, H. Diabetes-Related Dementia / H. Hanyu // *Adv Exp Med Biol*. – 2019. – V. 1128. – P. 147–160.
190. Hardigan, T. Cerebrovascular complications of diabetes: focus on cognitive dysfunction / T. Hardigan, R. Ward, A. Ergul // *Clin Sci (Lond)*. – 2016. – V. 130, № 20. – P. 1807–1822.
191. Hardigan, T. TLR2 knockout protects against diabetes-mediated changes in cerebral perfusion and cognitive deficits / T. Hardigan, C. Hernandez, R. Ward et al. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2017. – V. 312, № 6. – P. 927–937.
192. Helfre, M. Usefulness of a systematic screening of carotid atherosclerosis in asymptomatic people with type 2 diabetes for cardiovascular risk reclassification / M. Helfre, C. Grange, B. Riche et al. // *Ann Endocrinol (Paris)*. – 2017. – V. 78, № 1. – P. 14–19.
193. Herrera, M.I. Neuroprotection Targeting Protein Misfolding on Chronic Cerebral Hypoperfusion in the Context of Metabolic Syndrome / M.I. Herrera, L.D. Udovin, N. Toro-Urrego et al. // *Frontiers in Neuroscience*. – 2018. – V. 12. – P. 339.
194. Hitchner, E. Microembolization is associated with transient cognitive decline in patients undergoing carotid interventions / E. Hitchner, B.D. Baughman, S. Soman // *J Vasc Surg*. – 2016. – V. 64, № 6. – P. 1719–1725.
195. Holman, R.R. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes / R.R. Holman, S.K. Paul, M.A. Bethel et al. // *N Engl J Med*. – 2008ю – V. 359, № 15. – P. 1577–1589.
196. Holman, R.R. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes / R.R. Holman, M.A. Bethel, R.J. Mentz et al. // *N Engl J Med*. – 2017. – V. 377. – P. 1228–1239.

197. Hotta, N. New concepts and insights on pathogenesis and treatment of diabetic complications: polyol pathway and its inhibition / N. Hotta // Nagoya J Med Sci. – 1997. – V. 60. – P. 89–100.
198. Hu, X. Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke / X. Hu, T.M. De Silva, J. Chen, F.M. Faraci // Circ Res. – 2017. – V. 120, № 3. – P. 449–471.
199. Hwang, Y.C. High-sensitivity C-reactive protein, low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes in the EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care) trial / Y.C. Hwang, D.A. Morrow, C.P. Cannon et al. // Diabetes Obes Metab. – 2018. – V. 20, № 3. – P. 654–659.
200. Hyvärinen, M. DECODE Study Group. Hyperglycemia and incidence of ischemic and hemorrhagic stroke-comparison between fasting and 2-hour glucose criteria / M. Hyvärinen, J. Tuomilehto, M. Mähönen et al. // Stroke. – 2009. – V. 40. – P. 1633–1637.
201. Irace, C. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index/ C. Irace, C. Carallo, F.B. Scavelli et al. // Int J Clin Pract. – 2013. – V. 67, № 7. – P. 665–672.
202. Iwani, N.A. Triglyceride to HDL-C Ratio is Associated with Insulin Resistance in Overweight and Obese Children / N.A. Iwani, M.Y. Jalaludin, R.M Zin. et al. // Sci Rep. – 2017. – V. 7, № 1. – P. 40055.
203. Janghorbani, M. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study / M. Janghorbani, F.B. Hu, W.C. Willett et al. // Diabetes Care. – 2007. – V. 30, №7. – P. 1730–1735.
204. Jauch, E.C. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / E.C. Jauch, J.L. Saver, H.P. Adams et al. // Stroke. – 2013. – V. 44. – P. 870–947.
205. Jellinger, P.S. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and

- Prevention of Cardiovascular Disease / P.S. Jellinger, Y. Handelsman, P.D. Rosenblit et al. // *Endocr Pract.* – 2017 – V. 23 (Suppl. 2) – P. 1–87.
206. Jiang, X. Blood-brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke / X. Jiang, A.V. Andjelkovic, L. Zhu et al. // *Prog Neurobiol.* – 2017. – V. 163–164. – P. 144–171.
207. Kamalesh, M. Long term postischemic stroke mortality in diabetes: a veteran cohort analysis / M. Kamalesh, J. Shen, G.J. Eckert // *Stroke.* – 2008. – V. 39, № 10. – P. 2727–2731.
208. Kameyama, M. Diabetes mellitus and cerebral vascular disease / M. Kameyama, H. Fushimi, F. Udaka // *Diabetes Res Clin Pract.* – 1994. – V. 24. – P. 205–208.
209. Kannel, W.B. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study / W.B. Kannel, D.L. McGee // *JAMA* – 1979. – V. 241, № 19. – P. 2035–2038.
210. Karapanayiotides, T. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus / T. Karapanayiotides, B. Piechowski-Jozwiak, G. van Melle et al. // *Neurology.* – 2004. – V. 62. – P. 1558–1562.
211. Kavanagh, B.P. Glycemic control in the ICU / B.P. Kavanagh, K.C. McCowen // *N Engl J Med.* – 2010. – V. 363, № 26. – P. 2540–2546.
212. Khan, S.H. Metabolic clustering of risk factors: evaluation of Triglyceride-glucose index (TyG index) for evaluation of insulin resistance / S.H. Khan, F. Sobia, N.K. Niazi et al // *Diabetol Metab Syndr.* – 2018. – V. 10. – P. 74.
213. Khaw, K. Glycated hemoglobin as a marker of cardiovascular risk/ K. Khaw, N. Wareham // *Curr Opin Lipidol.* – 2006. – V. 17, №6. – P. 637–643.
214. Khoury, J.C. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large biracial population / J.C. Khoury, D. Kleindorfer, K. Alwell et al. // *Stroke.* – 2013. – V. 44, №6. – P. 1500–1504.
215. Kim, B.J. Case characteristics, hyperacute treatment, and outcome information from the clinical research center for stroke-fifth division registry in South Korea / B.J. Kim, J.M. Park, K.J. Kang // *Stroke.* – 2015. – V. 17, №1. – P. 38–53.

216. Kissela, B.M. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study / B.M. Kissela, J. Khoury, D. Kleindorfer et al. // *Diabetes Care*. – 2005. – V. 28. – P. 355–359.
217. Kroll, M.E. Adiposity and ischemic and hemorrhagic stroke: Prospective study in women and meta-analysis / M.E Kroll, J. Green, V. Beral et al. // *Neurology*. – 2016. – V. 87, № 14. – P. 1473–1481.
218. Kruyt, N.D. Hyperglycemia and Clinical Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / N.D. Kruyt, G.J. Biessels, R.J. de Haan et al. // *A Meta-Analysis Stroke*. – 2009. – V. 40, № 6. – P. 424–430.
219. Lamanna, A. Carotid artery stenting: Current state of evidence and future directions / A. Lamanna, J. Maingard, C. D. Barras et al. // *Acta Neurol Scand*. – 2019. – V. 139, № 4. – P. 318–333.
220. Lansberg, M.G. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke / M.G. Lansberg, V.N. Thijs, R. Bammer et al. // *Stroke*. – 2007. – V. 38, № 8. – P. 2275–2278.
221. Launer, L.J. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy / L.J. Launer, M.E. Miller, J.D. Williamson J.D. et al. // *Lancet Neurol*. – 2011. – V. 10, № 11. – P. 969–977.
222. Leary, M.C. Annual incidence of first silent stroke in the United States: a preliminary estimate / M.C. Leary, J.L. Saver // *Cerebrovasc Dis*. – 2003. – V.16. – P. 280–285.
223. Lee, S.J. Association of fibrinogen level with early neurological deterioration among acute ischemic stroke patients with diabetes / S.J. Lee, J.M. Hong, S.E. Lee et al. // *BMC Neurol*. – 2017. – V. 17, № 1. – P. 101.
224. LeFevre, M.L. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement / M.L. LeFevre // *Ann Intern Med*. – 2014. – V. 161. – P. 356–362.
225. Lezak, M.D. *Neuropsychological Assessment*. / M.D. Lezak – New York, N.Y.: Oxford University Press, 1995.

226. Li, X. Is Metabolic Syndrome Associated with the Risk of Recurrent Stroke: A Meta-Analysis of Cohort Studies / X. Li, X. Li, F. Fang et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2017. – V. 26, № 12. – P. 2700–2705.
227. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby // *Nature.* – 2002. – V. 420. – P. 868–874.
228. Lim, S. Medical therapy does not confer stroke prevention for all patients: identification of high-risk patients with asymptomatic carotid stenosis is still needed / S. Lim, M. Mora-Pinzon, T. Park et al. // *Int Angiol.* – 2019. – V. 38, № 5. – P. 372–380.
229. Lin, C.C. Variation of fasting plasma glucose: a predictor of mortality in patients with type 2 diabetes / C.C. Lin, C.I. Li, S.Y. Yang et al. // *The American Journal of Medicine.* – 2012. – T. 125, № 4. – P. 9–18.
230. Lip, G.Y. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation / G.Y. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters et al. // *Chest.* – 2010. – V. 137, №2. – P. 263–272.
231. Liu, L. Metabolic syndrome and the short-term prognosis of acute ischemic stroke: a hospital-based retrospective study / L. Liu, L. Zhan, Y. Wang et al. // *Lipids in Health and Disease.* – 2015. – V. 14. – P. 76.
232. Lo, J.W. Profile of and risk factors for poststroke cognitive impairment in diverse ethnoregional groups / J.W. Lo, J.D. Crawford, D.W. Desmond et al. // *Neurology.* – 2019. – V. 93, № 24. – P. 2257–2271.
233. Lord, S.T. Molecular mechanisms affecting fibrin structure and stability. / S.T. Lord // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2011. – V. 31, №3. – P. 494–499.
234. Luitse, M.J. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke / M.J. Luitse, G.J. Biessels, G.E. Rutten, L.J. Kappelle // *Lancet Neurolog.* – 2012. – V. 11. – P. 261–271.
235. Mahoney, F.I. Functional evaluation: the Barthel index / F.I. Mahoney, D.W. Barthel // *Md State Med J.* – 1965. – V. 14. – P. 61–65.

236. Marini, S. Mendelian Randomization Study of Obesity and Cerebrovascular Disease / S. Marini, J. Merino, B.E. Montgomery et.al. // *Ann Neurol.* – 2020. – V. 87, № 4. – P. 516–524.
237. Marso, S.P. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / S.P. Marso, G.H. Daniels, K. Brown-Frandsen et al. // *N Engl J Med.* – 2016. – V. 375. – P. 311–322.
238. Marso, S.P. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes / S.P. Marso, S.C. Bain, A. Consoli et al. // *N Engl J Med.* – 2016. – V. 375. – P. 1834–1844.
239. Masrur, S. Association of Acute and Chronic Hyperglycemia With Acute Ischemic Stroke Outcomes Post Thrombolysis: Findings From Get With The Guidelines – Stroke [Электронный ресурс] / S. Masrur, M. Cox, D.L. Bhatt et al. // *J Am Heart Assoc.* – 2015. – V.4, № 10. – e 002193. Режим доступа: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.115.002193> (дата обращения 24.05.2020).
240. Matafome, P. Methylglyoxal in Metabolic Disorders: Facts, Myths, and Promises / P. Matafome, T. Rodrigues, C. Sena, R. Seica // *Med Res Rev.* – 2017. – V. 37, № 2. – P. 368–403.
241. McCormick, M.T. Management of hyperglycemia in acute stroke: how, when, and for whom? / M.T. McCormick, K.W. Muir, C.S. Gray, M.R. Walters // *Stroke.* – 2008. – V. 39. – P. 2177–2185.
242. McGrory, S. Retinal microvasculature and cerebral small vessel disease in the Lothian Birth Cohort 1936 and Mild Stroke Study / S. McGrory, L. Ballerini, F.N. Doubal et al. // *Sci Rep.* – 2019. – V. 9, №1. – P.6320.
243. Megherbi, S.E. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project / S.E. Megherbi, C. Milan, D. Minier et al. // *Stroke.* – 2003. – V. 34, №3. – P. 688–694.
244. Mentias, A. Role of diabetes and insulin use in the risk of stroke and acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation: a medicare analysis / A.

- Mentias, G. Shantha, O. Adeola et al. // *American Heart Journal*. – 2019. – V. 214. – P. 158–166.
245. Messier, C. The relationships between atherosclerosis, heart disease, type 2 diabetes and dementia / C. Messier, N. Awad, M. Gagnon // *Neurol. Res.* – 2004. – V. 26, № 5. – P. 567–572.
246. Mi, D. Insulin resistance is an independent risk factor for early neurological deterioration in non-diabetic patients with acute ischemic stroke [Электронный ресурс] / D. Mi, Y. Wang, Y. Wang, L. Liu // *Neurol Sci.* – 2020. – V. 10. – Режим доступа: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10072-019-04221-7> (дата обращения: 24.05.2020).
247. Mijnhout, G.S. Diabetic encephalopathy: A concept in need of a definition / G.S. Mijnhout, P. Scheltens, M. Diamant M. et al. // *Diabetologia*. – 2006. – V. 49. – P. 1447–1448.
248. Miles, W.R. Psychologic tests applied to diabetic patients / W.R. Miles, H.F. Root // *Arch Intern Med.* – 1922. – V. 30. – P. 767–777.
249. Min, L.J. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  activation with angiotensin II type 1 receptor blockade is pivotal for the prevention of blood-brain barrier impairment and cognitive decline in type 2 diabetic mice / L.J. Min, M. Mogi, M. Shudou et al. // *Hypertension*. – 2012. – V. 59, № 5. – P. 1079–1088.
250. Mitsios, J.P. Relationship Between Glycated Hemoglobin and Stroke Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis [Электронный ресурс] / J.P. Mitsios, E.I. Ekinici, G.P. Mitsios et al. // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – V. 7, № 11. – e007858. – Режим доступа: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/jaha.117.007858> (дата обращения 23.05.2020).
251. Moore, S.M. Cardiovascular risk factors cause premature rarefaction of the collateral circulation and greater ischemic tissue injury / S.M. Moore, H. Zhang, N. Maeda et al. // *Angiogenesis*. – 2015. – V. 18. – P. 265–281.
252. Moran, C. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes / C. Moran, T.G. Phan, V.K. Srikanth // *Int J Stroke*. – 2012. – V. 7. – P. 36–46.

253. Mozaffarian, D. Heart disease and stroke statistics–2015 update: A report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go, et al. // *Circulation*. – 2015. – V. 131, № 4. – P. 29–322.
254. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke - background and study protocol / Scandinavian Stroke Study Group // *Stroke*. – 1985. – V. 16. – P. 885–890.
255. Munshi, M.N. Cognitive Dysfunction in Older Adults With Diabetes: What a Clinician Needs to Know / M.N. Munshi // *Diabetes Care*. – 2017. – V. 40, №4. – P. 461–467.
256. Myint, K. Glycated hemoglobin and risk of stroke in people without known diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk prospective population study: a threshold relationship? / K. Myint, S. Sinha, N.J. Wareham et al. // *Stroke*. – 2007. – V. 38, №2. – P. 271–275.
257. Nannetti, L. Recovery from stroke in patients with diabetes mellitus / L. Nannetti, M. Paci, M. Baccini et al. // *J Diabetes Comps*. – 2009. – V. 23. – P. 249–254.
258. Nasreddine, Z. The Montreal cognitive assessment (MoCA©): a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. Nasreddine, N. Phillips, V. Bedirian // *J. Am. Geriatr. Soc*. – 2005. – V. 53. – P. 695–699.
259. O'Donnell, M.J. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study / M.J. O'Donnell, D. Xavier, L. Liu et al. // *Lancet*. – 2010. – V. 376. – P. 112–123.
260. O'Brien, J. Nutritional and toxicological aspects of the Maillard browning reaction in foods / J. O'Brien, P.A. Morrissey // *Crit Rev Food Sci Nutr*. – 1989. – V. 28, № 3. – P. 211–248.
261. Okada, T. Mechanisms of neuroinflammation and inflammatory mediators involved in brain injury following subarachnoid hemorrhage [Электронный ресурс] / T. Okada, H. Suzuki // *Histol Histopathol*. – 2020 – 18208. режим доступа <https://www.hh.um.es/Reviews-proofs/18-208-manuscript.pdf> (дата обращения: 24.05.2020).

262. Paciaroni, M. Acute hyperglycemia and early hemorrhagic transformation in ischemic stroke / M. Paciaroni, G. Agnelli, V. Caso et al. // *Cerebrovasc Dis.* – 2009. – V. 28. – P.119–123.
263. Paciaroni, M. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study/ M. Paciaroni, G. Agnelli, F. Corea et al. // *Stroke.* – 2008. – V. 39. – P. 2249–2256.
264. Paneni, F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I / F.Paneni, J.A. Beckman, M.A. Creager, F. Cosentino // *Eur Heart J.* – 2013. – V. 34, №31. – P. 2436–2443.
265. Paneni, F. SIRT1, p66Shc, and Set7/9 in Vascular Hyperglycemic Memory: Bringing All the Strands Together / F. Paneni, M. Volpe, T.F. Lüscher, F. Cosentino // *Diabetes.* – 2013. – V. 62, № 6. – P. 1800–1807.
266. Pantoni, L. Cerebral Small Vessel Disease / L. Pantoni, P.B. Gorelick // Cambridge, England: Cambridge University Press, 2014. – 371 p.
267. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges / L. Pantoni // *Lancet Neurol.* – 2010. – V. 9. – P. 689–701.
268. Pantoni, L. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review / L. Pantoni, J.H. Garcia // *Stroke.* – 1997. – V. 28. – №. 3. – P. 652–659.
269. Paraskevas, K.I. Comparison of cognitive function after carotid artery stenting versus carotid endarterectomy / K.I. Paraskevas, C. Lazaridis, C.M. Andrews et al. // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2014. – V. 47, № 3. – P. 221–231.
270. Penno, G. Hemoglobin A1c variability as an independent correlate of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional analysis of the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study / G. Penno, A. Solini, G. Zoppini et al. // *Cardiovasc Diabetol.* – 2013. – V. 12. – P. 98.
271. Peters, S.A. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals

- and 12,539 strokes / S.A. Peters, R.R. Huxley, M. Woodward // *Lancet*. – 2014. – V. 383, № 9933. – P. 1973–1980.
272. Petrovic-Djergovic, D. Inflammatory Disequilibrium in Stroke / Petrovic- D. Djergovic, S.N. Goonewardena, D.J. Pinsky // *Circ Res*. – 2016. – V. 119. – P. 142–158.
273. Pomero, F. Is diabetes a hypercoagulable state? A critical appraisal / F. Pomero, M.N.D. Di Minno, L. Fenoglio et al. // *Acta Diabetol*. – 2015. – V. 52, № 6. – P. 1007–1016.
274. Pothof, A.B. An update on the incidence of perioperative outcomes after carotid endarterectomy, stratified by type of preprocedural neurologic symptom / A.B. Pothof, E.S. Zwanenburg, S.E. Deery et al. // *J Vasc Surg*. – 2018. – V. 67, № 3. – P. 785–792.
275. Powers, B.J. The effectiveness of personalized coronary heart disease and stroke risk communication / B.J. Powers, S. Danus, J.M. Grubber et al. // *Am Heart J*. – 2011. – V. 161. – P. 673–680.
276. Powers, W.J. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W.J. Powers, A.A. Rabinstein, T. Ackerson et al. // *Stroke*. – 2018. – V. 49, № 3. – P. 46–110.
277. Prasad, S. Diabetes Mellitus and Blood-Brain Barrier Dysfunction: An Overview / S. Prasad, R.K. Sajja, P. Naik, L. Cucullo // *J Pharmacovigil*. – 2014. – V. 2, № 2. – P. 125.
278. Rafieian-Kopaei, M. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes / M. Rafieian-Kopaei, M. Setorki, M. Doudi et al. // *Int J Prev Med*. – 2014. – V. 5, № 8. – P. 927–946.
279. Rammal, S.A. Diabetes mellitus and stroke in the Arab world / S.A. Rammal, M.A. Almekhlafi // *J Taibah Univ Med Sci*. – 2016. – V. 11. – P. 295–300.
280. Rawshani, A. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes / A. Rawshani, A. Rawshani, S. Franzen et al. // *N Engl J Med*. – 2017. – V. 376. – P. 1407–1418.

281. Rawshani, A. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. / A. Rawshani, A. Rawshani, S. Franzen et al. // *N Engl J Med.* – 2018. – V. 379. – P. 633–644.
282. Reaven, G.M. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease / G.M. Reaven // *Panminerva Med.* – 2005. – V. 47, № 4. – P. 201–210.
283. Regenhardt, R.W. Pathophysiology of Lacunar Stroke: History's Mysteries and Modern Interpretations / R.W. Regenhardt, A.S. Das, R. Ohtomo et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2019. – V. 28, №8. – P. 2079–2097.
284. Reinhart, W.H. Fibrinogen – marker or mediator of vascular disease? / W.H. Reinhart // *Vasc Med.* – 2003. – V. 8, №3. – P. 211–216.
285. Reitan, R.M. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage / R.M. Reitan // *Percept Motor Skills.* – 1958. – V. 8. – P. 271–276.
286. Reiter, M. Diabetes and thrombolysis for acute stroke: a clear benefit for diabetics / M. Reiter, Y. Teuschl, K. Matz et al. // *Eur J Neurol.* – 2014. – V. 21, №1. – P. 5–10.
287. Reshi, R. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: Is it time to re-evaluate our understanding? / R. Reshi, C. Streib, M. Ezzeddine et al. // *Med Hypotheses.* – 2017. – V. 107. – P. 78–80.
288. Rezende, P.C. Association of Longitudinal Values of Glycated Hemoglobin With Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes and Multivessel Coronary Artery Disease [Электронный ресурс] / P.C. Rezende, M.A. Hlatky, W. Hueb et al. // *JAMA Netw Open.* – 2020. – V. 3, № 1. – e1919666. — Режим доступа: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2759127>. – (дата обращения: 23.05.2020.)
289. Ridker, P.M. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men / P.M. Ridker, M. Cushman, M.J. Stampfer et al. // *N Engl J Med.* – 1997. – V. 336. – P. 973–979.

290. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials // *Arch Intern Med.* –1994. – V. 154, № 13. – P. 1449–1457.
291. Ritz, K. Cause and mechanisms of intracranial atherosclerosis / K. Ritz, N.P. Denswil, O.C. Stam et al. // *Circulation.* 2014. – V. 130. – P. 1407–1414.
292. Rocco, A. Glycosylated Hemoglobin A1 Predicts Risk for Symptomatic Hemorrhage After Thrombolysis for AcuteStroke / A. Rocco, P.U. Heuschmann, P.D. Schellinger et al. // *Stroke.* – 2013. – V. 44, №8. – P. 2134–2138.
293. Rock, K.L. The inflammatory response to cell death / K.L. Rock, H. Kono // *Annu Rev Pathol.* – 2008. – V. 3. – P. 99–126.
294. Roduit, R. Glucose down-regulates the expression of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha gene in the pancreatic beta -cell. / Roduit R, Morin J, Massé F, et al. // *J Biol Chem.* – 2000. – V. 275, № 46. – P. 799–806.
295. Ross, R. Atherosclerosis an Inflammatory disease / R. Ross // *N. Engl. // J. Med.* – 1999. – V. 340, № 2. – P. 115–26.
296. Ryan, C.M. Cognitive efficiency declines over time in adults with Type 1 diabetes: effects of micro- and macrovascular complications / C.M. Ryan, M.O. Geckle, T.J. Orchard // *Diabetologia.* – 2003. – V. 46, № 7. – P. 940–948.
297. Saad, M.I. Insights into the molecular mechanisms of diabetes-induced endothelial dysfunction: focus on oxidative stress and endothelial progenitor cells / M.I. Saad, T.M. Abdelkhalek, M.M. Saleh et al. // *Endocrine.* – 2015. – V. 50. – P. 537–567.
298. Salazar, J Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population / J. Salazar, V. Bermúdez, M. Calvo et al. // *F1000Res.* – 2017. – V. 6. – P. 1337.
299. Salazar, J. Insulin resistance indices and coronary risk in adults from Maracaibo city, Venezuela: A cross sectional study / J. Salazar, V. Bermúdez, L.C. Olivaret al. // *F1000Research.* – 2018. – V. 7. – P. 44.
300. Sano, M. Longitudinal Cognitive Profiles in Diabetes: Results From the National Alzheimer's Coordinating Center's Uniform Data / M. Sano, C.W. Zhu, H.

- Grossman, C. Schimming // *J Am Geriatr Soc.* – 2017. – V. 65, № 10. – P. 2198–2204
301. Saqqur, M. The correlation between admission blood glucose and intravenous rt-PA-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke: a multi-centre TCD study / M. Saqqur, A. Shuaib, A.V. Alexandrov et al. // *Int J Stroke.* – 2015. – V. 10, №7. – P. 1087–1092.
302. Saw, J. Carotid artery stenting for stroke prevention / J. Saw // *Can J Cardiol.* – 2014. – V. 30, № 1. – P. 22–34.
303. Schaefer, L. Complexity of danger: the diverse nature of damage-associated molecular patterns / L. Schaefer // *J. Biol. Chem.* – 2014. – V. 289. – P. 35237–35245.
304. Schernthaner, G. Diabetes in the older patient: heterogeneity requires individualisation of therapeutic strategies / G. Schernthaner, M.H. Schernthaner-Reiter // *Diabetologia.* – 2018. – V. 61, №7. – P. 1503–1516.
305. Scicchitano, P. The role of endothelial dysfunction and oxidative stress in cerebrovascular diseases / P. Scicchitano, F. Cortese, M. Gesualdo et al. // *Free Radic. Res.* – 2019. – V. 53. – P. 579–595.
306. Scott, J.F. Prevalence of admission hyperglycaemia across clinical subtypes of acute stroke / J.F. Scott, G.M. Robinson, J.M. French et al. // *Lancet.* – 1999. – V. 353. – P. 376–377.
307. Selvin, E. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / E. Selvin, J. Coresh, E. Shahar et al. // *Lancet Neurol.* – 2005. – V. 4, №12. – P. 821–826.
308. Setyopranoto, I. Prevalence of Stroke and Associated Risk Factors in Sleman District of Yogyakarta Special Region, Indonesia / I. Setyopranoto, H.F. Bayuangga, A.S. Panggabean et al. // *Stroke Research and Treatment.* – 2019. – V. 2. – P. 1–8.
309. Shah, R.S. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke / R.S. Shah, J.W. Cole // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2010. – V.8, № 7. – P. 917–932.

310. Shakeel, M. Recent advances in understanding the role of oxidative stress in diabetic neuropathy / M. Shakeel // *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*– 2015. – V. 9. – P. 373–378.
311. Shao, B. Hyperglycaemia promotes cerebral barrier dysfunction through activation of protein kinase C- $\beta$ ./ B. Shao, U. Bayraktutan // *Diabetes Obes Metab*. – 2013. – V. 15, № 11. – P. 993–999.
312. Shin, K-A. Triglyceride and Glucose (TyG) Index is a Clinical Surrogate Marker for the Diagnosis of Metabolic Syndrome/ K-A. Shin // *Biomed Sci Lett*. – 2017. – V. 23, № 4. – P. 348–354.
313. Simental-Mendía, L.E. The Product of Fasting Glucose and Triglycerides As Surrogate for Identifying Insulin Resistance in Apparently Healthy Subjects / L.E. Simental-Mendía, M. Rodríguez-Morán, F. Guerrero-Romero // *Metab Syndr Relat Disord*. – 2008. – V. 6, №4. – P. 299–304.
314. Singh, V.P. Advanced glycation end products and diabetic complications / V.P. Singh, A. Bali, N. Singh et al. // *Korean J Physiol Pharmacol*. – 2014. – V. 18. – P. 1–14.
315. Smith, E.E. Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / E.E. Smith, G. Saposnik, G.J. Biessels et al. // *Stroke*. – 2017. – V. 48, № 2. – P. 44–71.
316. Sproston, N.R. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection / N.R. Sproston, J.J. Ashworth // *Front Immunol*. – 2018. – V. 9. – P. 754.
317. Standl, E. Increased risk of severe hypoglycemic events before and after cardiovascular outcomes in TECOS suggests an at-risk type 2 diabetes frail patient phenotype / E. Standl, S.R. Stevens, P.W. Armstrong et al. // *Diabetes Care*. – 2018. – V. 41. – P. 596–603.
318. Stein, J.H. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force / J.H.

- Stein, C.E. Korcarz, R.T. Hurst et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2008. – V. 21, № 2. – P. 93–190.
319. Stone, M.C. Plasma fibrinogen – a major coronary risk factor / M.C. Stone, J.M. Thorp // *J R Coll Gen Pract.* – 1985. – V. 35, № 281. – P. 565–569.
320. Stratton, I.M. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study / I.M. Stratton, A.I. Adler, H.A. Neil et al. // *BMJ.* – 2000. – V. 321, № 7258. – P. 405–412.
321. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review / Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. // *Neurology.* – 2007. – V. 69, № 6. – P. 546–554.
322. Suri, M.F. Prevalence of intracranial atherosclerotic stenosis using high-resolution magnetic resonance angiography in the general population: The Atherosclerosis Risk in Communities Study / M.F. Suri, Y. Qiao, X. Ma et al. // *Stroke.* – 2016. – V. 47. – P. 1187–1193.
323. Tabas, I. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis / I. Tabas, G. García-Cardena, G.K. Owens // *J Cell Biol.* – 2015. – V. 209. – P. 13–22.
324. Taegtmeyer, H. Too much or not enough of a good thing? Cardiac glucolipotoxicity versus lipoprotection. / H. Taegtmeyer, W.C. Stanley // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2011. – V. 50. – P. 2–5.
325. Tang, D. PAMPs and DAMPs: signals that spur autophagy and immunity / Tang, R. Kang, C.B. Coyne et al. // *Immunol Rev.* – 2012. – V. 249, №1. – P. 158–175.
326. The Oxford Centre for Diabetes. Endocrinology & Metabolism. Diabetes Trial Unit. HOMA Calculator. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/> (дата обращения: 24.05.2020).
327. Tirschwell, D.L. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups / D.L. Tirschwell, N.L. Smith, S.R. Heckbert et al. // *Neurology.* – 2004. – V. 63. – P. 1868–1875.

328. Tiscia, G.L. Human Fibrinogen: Molecular and Genetic Aspects of Congenital Disorders / G.L. Tiscia, M. Margaglione // *Int J Mol Sci.* – 2018. – V. 19, № 6. – P. 1597.
329. Torzewski, M. C-reactive protein in the arterial intima role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis / M. Torzewski, C. Rist, R.F. Mortensen et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2000. – V. 20, № 9. – P. 2094–2099.
330. Tuttolomondo, A. Diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke: differences, subtype distribution and outcome / A. Tuttolomondo, A. Pinto, G. Salemi et al. // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2008. – V.18. – P. 152–157.
331. Udesh, R. Perioperative strokes following combined coronary artery bypass grafting and carotid endarterectomy: A nationwide perspective / R. Udesh, H. Cheng, A. Mehta, P.D. Thirumala // *Neurol India.* – 2018. – V. 66, № 1. – P. 57–64.
332. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) / UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. // *Lancet.* – 1998. – V. 352. – P. 854–865.
333. Umemura, T. Pathogenesis and neuroimaging of cerebral large and small vessel disease in type 2 diabetes: A possible link between cerebral and retinal microvascular abnormalities / T. Umemura , T. Kawamura, N. Hotta // *J Diabetes Investig.* – 2017. –V. 8, № 2. – P. 134–148.
334. Van Staa, T.P. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice / T.P. Van Staa, E. Setakis, G.L. Di Tanna et al. // *J Thromb Haemost.* – 2011. –V. 9, № 1. – P. 39–48.
335. van Swieten, J.C. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients / J.C. van Swieten, P.J. Koudstaal, M.C. Visser et al. // *Stroke.* – 1988. – V. 19. – P. 604–607.

336. Vanacker, P. ASTRAL-R score predicts non-recanalisation after intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke / P. Vanacker, M.R. Heldner, D. Seiffge et al. // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – V. 113, №5. – P. 911–917.
337. Vangen-Lønne, A.M. Declining Incidence of Ischemic Stroke / A.M. Vangen-Lønne, T. Wilsgaard, S.H. Johnsen et al. // *Stroke*. – 2017. – V. 48. – P. 544-550.
338. Verma, S. Pump, pipes, and filter: do SGLT2 inhibitors cover it all? / S. Verma, P. Jüni, C.D. Mazer // *The Lancet*. – 2019. – V. 393. – P. 3–5.
339. Vermeer, S.E. Silent brain infarcts: a systematic review / S.E. Vermeer, W.T. Longstreth, P.J. Koudstaal // *Lancet Neurol*. – 2007. – V. 6. – P. 611–619.
340. Virani, S. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association / S. Virani, A. Alonso, E. Benjamin et. al. // *Circulation*. – 2020. – V. 141, № 9. – P. 139–596.
341. Vlassara, H. Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? / H. Vlassara, J. Uribarri // *Curr Diab Rep*. – 2014. – V. 14, №1. – P. 453.
342. Vouillarmet, J. Carotid atherosclerosis progression and cerebrovascular events in patients with diabetes / J. Vouillarmet, M. Helfre, D. Maucort-Boulch et al. // *J Diabetes Complications*. – 2016. – V. 30, № 4. – P. 638–643.
343. Wada, R. Role of advanced glycation end products and their receptors in development of diabetic neuropathy / R. Wada, S. Yagihashi // *Ann N Y Acad of Sci*. – 2005. – V. 1043. – P. 598–604.
344. Walker, M.F. Evidence-Based Community Stroke Rehabilitation / M.F. Walker, K.S. Sunnerhagen, R.J. Fisher // *Stroke*. – 2013. – V. 44. – P. 293–297.
345. Wallace, T.M. Use and Abuse of HOMA Modeling / T.M. Wallace, J.C. Levy, D.R. Matthews // *Diabetes Care*. – 2004. – V. 27, № 6. – P. 1487–1495.
346. Wang, H. Impact of Elevated Hemoglobin A1c Levels on Functional Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke / H. Wang, Y. Cheng, S. Chen et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2019. – V. 28, № 2. – P. 470–476.

347. Wardlaw, J.M. Blood – brain barrier and cerebral small vessel disease / J.M. Wardlaw // *J Neurol Sci.* – 2010. – V. 299. – P. 66–71.
348. Wardlaw, J.M. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration / J.M. Wardlaw, E.E. Smith, G.J. Biessels et al. // *The Lancet Neurology.* – 2013. – V. 12. – № 8. – P. 822–838.
349. Weimar, C. Neurologic worsening during the acute phase of ischemic stroke / C. Weimar, T. Mieck, J. Buchthal et al. // *Arch Neurol.* – 2005. – V. 62, №3. – P. 393–397.
350. Weisel, J.W. Mechanisms of fibrin polymerization and clinical implications / J.W. Weisel, R.I. Litvinov // *Blood.* – 2013. – V. 121, № 10. – P. 1712–1719.
351. Weng, W. Longitudinal Changes in Medical Services and Related Costs in a Single Cohort of Patients Newly Diagnosed With Type 2 Diabetes, 2006 to 2012 / W. Weng, Y. Liang, E.S. Kimball // *Clin Ther.* – 2016. – V. 38, № 6. – P. 1314–1326.
352. Whiteley, W.N. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies / W.N. Whiteley, K.B. Slot, P. Fernandes et al. // *Stroke.* – 2012. – V. 43, № 11. – P. 2904–2909.
353. Williams, L.S. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke / L.S. Williams, J. Rotich, R. Qi et al. // *Neurology.* – 2002. – V. 59. – P. 67–71.
354. Winter, A. Pathogenesis and treatment of the stroke patient in a small community hospital / A. Winter, A. Florin, J. Marquis // *Angiology.* – 1968. – V. 19, № 3. – P. 141–53.
355. Wiviott, S.D. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes / S.D. Wiviott, I. Raz, M.P. Bonaca et al. // *N Engl J Med.* – 2019. – V. 380, № 4. – P. 347–357.
356. Wolf, P.A. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study / P.A. Wolf, R.B. D'Agostino, A.J. Belanger, W.B. Kannel // *Stroke.* – 1991. – V. 22. – P. 312–318.

357. Wołoszyn-Durkiewicz, A. The prognostic value of inflammatory and vascular endothelial dysfunction biomarkers in microvascular and macrovascular complications in type 1 diabetes / A. Wołoszyn-Durkiewicz, M. Myśliwiec // *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* – 2019. – V. 25, № 1. – P. 28–35.
358. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study/ Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. // *JAMA.* – 2003. – V. 290, №16. – P. 2159–2167.
359. Xing, Y. Hemorrhagic transformation induced by acute hyperglycemia in a rat model of transient focal ischemia / Y. Xing, X. Jiang, Y. Yang et al. // *Acta Neurochir Suppl.* – 2011. – V. 111. – P. 49–54.
360. Yadav, J.S. Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients / J.S. Yadav, M.H. Wholey, R.E. Kuntz et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – V. 351. – P. 1493–1501.
361. Yu, C. Effect of white matter changes on risk score for peri-procedural complications after carotid artery stenting / C. Yu, W.C. Guo, L. Zhu et al. // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2017. – V. 164. – P. 108–113.
362. Yu, X. Blood Brain Barrier Disruption in Diabetic Stroke Related to Unfavorable Outcome / X. Yu, X. Xu, A. Jackson et al. // *Cerebrovasc Dis.* – 2016. – V. 42. – P. 49–56.
363. Zhang, J. Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges / J. Zhang, Y. Yang, H. Sun, Y. Xing // *AnnTranslMed.* – 2014. – V. 2, № 8. – P. 81.
364. Zhang, L. Baseline plasma fibrinogen is associated with haemoglobin A1c and 2-year major adverse cardiovascular events following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a single-centre, prospective

- cohort study / L. Zhang, C. Xu, J. Liu et al. // *Cardiovasc Diabetol.* – 2019. – V. 18, № 1. – P.52.
365. Zhang, X. Type 2 Diabetes Mellitus Is Associated with the Risk of Cognitive Impairment: a Meta-Analysis / X. Zhang, X. Jiang, S. Han et al. // *J Mol Neurosci.* – 2019. – V. 68, № 2. – P. 251–260.
366. Zhang, Z. Effects of blood glucose and glycosylated hemoglobin levels on intravenous thrombolysis in patients with acute cerebral infarction and type 2 diabetes mellitus / Z. Zhang, M. Qian, Z. Ge et al. // *Pak J Med Sci.* – 2019. – V. 35, № 3. – P. 862–867.
367. Zhao, D. Epidemiological transition of stroke in China: twenty-one-year observational study from the Sino-MONICA-Beijing Project / D. Zhao, J. Liu, W. Wang et al. // *Stroke.* – 2008. – V. 39. – P. 1668–1674.
368. Zhao, L. Hyperglycemia is associated with poor in-hospital outcome in elderly patients with acute ischemic stroke [Электронный ресурс] / L. Zhao, L. Wang, M. Lu et al. // *Medicine (Baltimore).* 2019. – V. 98, № 31. – e16723.– Режим доступа: [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2019/08020/Hyperglycemia\\_is\\_associated\\_with\\_poor\\_in\\_hospital.66.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2019/08020/Hyperglycemia_is_associated_with_poor_in_hospital.66.aspx) (дата обращения: 23.05.2020).
369. Zhao, W. Sex differences in the risk of stroke and HbA(1c) among diabetic patients / W. Zhao, P.T. Katzmarzyk, R. Horswell et al. // *Diabetologia.* – 2014. – V. 57, № 5. – P. 918–926.
370. Zheng, Z. Diabetes mellitus may induce cardiovascular disease by decreasing neuroplasticity / Z. Zheng, J. Wu, R. Wang, Y. Zeng // *Funct Neurol.* – 2014. – V. 29, № 1. – P. 7–13.
371. Zhou, W. Volume of subclinical embolic infarct correlates to long-term cognitive changes after carotid revascularization / W. Zhou, B.D. Baughman, S. Soman et al. // *J Vasc Surg.* – 2017. – V. 65. – P. 686–694.
372. Zhu, Z. Abnormal glucose regulation, hypoglycemic treatment during hospitalization and prognosis of acute ischemic stroke / Z. Zhu, J. Yang, C. Zhong et al. // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2017. – V. 379. – P. 177 – 182.

373. Zilliox, L.A. Diabetes and Cognitive Impairment / L.A. Zilliox, K. Chadrasekaran, J.Y. Kwan, J.W. Russell // *Curr Diab Rep.* – 2016. – V. 16, № 9. – P. 87.
374. Zinman, B. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes / B. Zinman, C. Wanner, J.M. Lachin et al. // *N Engl J Med.* – 2015. – V. 373. – P. 2117–2128.
375. Zorena, K. Threshold serum concentrations of tumour necrosis factor alpha (TNF) as a potential marker of the presence of microangiopathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM) / K. Zorena, M. Kula, E. Malinowska et al. // *Hum Immunol.* – 2013. – V. 74. – P. 75–81.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации**

376. Танащян, М. М. Острые нарушения мозгового кровообращения и сахарный диабет 2 типа / М. М. Танащян, К. В. Антонова, О. В. Лагода, М. Ю. Максимова, М. В. Глебов, А. А. Шабалина // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 4–8.
377. Антонова, К. В. Острые нарушения мозгового кровообращения: клиническое течение и прогноз у больных с сахарным диабетом 2 типа / К. В. Антонова, М. М. Танащян, Т. И. Романцова, М. Ю. Максимова // *Ожирение и метаболизм.* – 2016. – Т. 13, № 2. – С. 20–24.
378. Антонова, К. В. Нарушения углеводного обмена и церебральный атеросклероз у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения / К. В. Антонова, Р. Б. Медведев, А. А. Шабалина, О. В. Лагода, М. М. Танащян // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 20–26.
379. Антонова, К. В. Показатели углеводного обмена и риск гипогликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа и ишемическими цереброваскулярными заболеваниями / К. В. Антонова, М. М. Танащян, Т. И. Романцова, О. В. Лагода, А. А. Шабалина // *Медицинский совет.* – 2017. – № 5. – С. 148–154.

380. Domashenko, M. A. Personified approaches to reperfusion therapy of ischemic stroke / M. A. Domashenko, M. Y. Maksimova, M. E. Gafarova, M. M. Tanashyan, K. V. Antonova, M. A. Piradov // *Human Physiology*. – 2018. – V. 44, №. 8. – P. 869–874.
381. Танащян, М. М. Каротидная реваскуляризация у больных сахарным диабетом 2 типа. Значение хронической гипергликемии / М. М. Танащян, С. И. Скрылев, К. В. Антонова, Р. Б. Медведев // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2017. – Т. 23, № 4. – С. 99–106.
382. Танащян, М. М. Изменение показателей гемостаза при ишемическом инсульте: роль хронической гипергликемии / М. М. Танащян, А. А. Шабалина, К. В. Антонова, М. Ю. Максимова, М. В. Костырева, А. А. Никонов, Т. И. Романцова // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2017. – № 1 (69) – С. 21–26.
383. Танащян, М. М. Состояние гемостаза и углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и цереброваскулярными заболеваниями / М. М. Танащян, К. В. Антонова, А. А. Шабалина, О. В. Лагода, Т. И. Романцова // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2018. – №. 4 (76). – С. 16–23.
384. Танащян, М. М. Симптомная и асимптомная ишемия головного мозга (по данным МРТ) у больных сахарным диабетом 2 типа после каротидной реваскуляризации / М. М. Танащян, К. В. Антонова, Р. Б. Медведев, С. И. Скрылёв, М. В. Кротенкова, Т. И. Романцова // *Сахарный диабет*. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 14–24.
385. Танащян, М. М. Восстановление после ишемического инсульта пациентов с сахарным диабетом 2 типа / М. М. Танащян, М. Ю. Максимова, К. В. Антонова, А. А. Раскуражев, Н. В. Шахпаронова, Т. И. Романцова // *Фарматека*. – 2019. – Т. 26, № 3. – С. 65–70.
386. Антонова, К. В. Состояние углеводного обмена и развитие цереброваскулярной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа / К. В. Антонова, М. М. Танащян, М. Ю. Максимова, Н. В. Шахпаронова, Т. И. Романцова // *Фарматека*. – 2019. – № 4. – С. 61–67.

387. Танащян, М. М. Цереброваскулярные заболевания и глюколипотоксичность / М. М. Танащян, К. В. Антонова, А. А. Раскуражев, О. В. Лагода, А. А. Шабалина, Т. И. Романцова // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2020. – Т. 14, №1. – С. 17–24.
388. Антонова, К. В. Гемостаз у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением при острой и хронической цереброваскулярной патологии / К. В. Антонова, М. М. Танащян, А. А. Шабалина, М. Ю. Максимова, О. В. Лагода, Н. В. Шахпаронова, Е. В. Ройтман, В. А. Аннушкин // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2020. – № 2 (82). – С. 60–67.
389. Пат. Российская Федерация. Способ прогнозирования асимптомного повреждения вещества головного мозга при ангиореконструктивных операциях на сонных артериях / Танащян М. М., Антонова К. В., Медведев Р. Б., Скрылев С. И., Кротенкова М. В., Романцова Т. И. Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии». – № RU 2711414 C1 от 17.01.2020.
390. Танащян, М. М. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром / М. М. Танащян, К. В. Антонова, М. А. Домашенко, Р. Н. Коновалов, О. В. Лагода, А. А. Раскуражев. – М: "АСТ 345", 2017. – 334 с.
391. Танащян, М. М. Цереброваскулярная патология и метаболический синдром: монография / М. М. Танащян, О. В. Лагода, К. В. Антонова – М: "АСТ 345", 2019. – 376 с.
392. Пирадов, М. А. Цереброваскулярная патология: профилактика, терапия, нейропротекция: учебно-методическое пособие Школы Научного центра неврологии (ФГБНУ НЦН) по сосудистым заболеваниям мозга; альманах № 4 / М. А. Пирадов, М. М. Танащян, М. Ю. Максимова, М. А. Домашенко, О. В. Лагода, К. В. Антонова, А. А. Раскуражев; под ред. М. А. Пирадова. – М.: Медиа Менте, 2017. – 178 с.

393. Антонова, К. В. Гликемический контроль у больных с цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа / К. В. Антонова, М. М. Танащян, М. Ю. Максимова, А. А. Шабалина, Т. И. Романцова // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25, № 5. – С. 40–44.
394. Танащян, М. М. Когнитивная дисфункция у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и нарушениями углеводного обмена / М. М. Танащян, О. В. Лагода, К. В. Антонова, А. А. Раскуражев, А. В. Чацкая // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26, № 5. – С. 25–30.
395. Танащян, М. М. Цереброваскулярная патология, метаболический синдром и сахарный диабет: тактика ведения пациентов: методические рекомендации / М. М. Танащян, О. В. Лагода, К. В. Антонова – М.: Медиа Сфера, 2014. – 32 с.
396. Танащян, М. М. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром: методические рекомендации / М. М. Танащян, О. В. Лагода, К. В. Антонова – М.: Научный центр неврологии РАМН, 2011. – 24 с.
397. Антонова, К. В. Ведение пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения и гипергликемией: диагностика, мониторинг, цели и методы коррекции / К. В. Антонова, М. М. Танащян, М. Ю. Максимова, О. В. Лагода, А. А. Шабалина – М.: ФГБНУ НЦН, 2017. – 37 с.
398. Антонова, К. В. Основные принципы выявления и коррекции нарушений углеводного обмена при ОНМК / К. В. Антонова, Т. И. Романцова, О. В. Лагода и соавт. // Медика менте. – 2016. – № 1. – С. 52–57.
399. Танащян, М. М. Гемовазальные взаимодействия у больных с метаболическим синдромом / М. М. Танащян, Н. Г. Омельченко, С. В. Орлов, О. В. Лагода, К. В. Антонова, А. В. Кудухова // В сб.: X Всероссийский съезд неврологов в Нижнем Новгороде – Нижний Новгород, 2012 – С. 163–163.

400. Tanashyan, M. Progression of cerebral atherosclerosis in patients with ischemic cerebrovascular disease, metabolic syndrome and diabetes mellitus type 2 / M. Tanashyan, R. Medvedev, K. Antonova, A. Shabalina, O. Lagoda, T. Romantsova // *Cerebrovasc Dis.* – 2017. – V. 43, S1. – P. 100–100.
401. Chronic hyperglycemia and changes of hemostasis in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus type 2 / K. Antonova, M. Tanashyan, R. Medvedev, M. Maksimova, A. Shabalina, A. Nikonov, T. Romantsova, M. Kostyreva. // *Cerebrovasc Dis.* – 2017. – V. 43, S1 /17. – P. 46–46.
402. Танащян, М. М. Течение острых нарушений мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа / М. М. Танащян, К. В. Антонова, М. Ю. Максимова, А. А. Никонов, Т. И. Романцова. // Сборник тезисов III Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии». – М., 2015. – С. 66.
403. Танащян, М. М. Состояние углеводного обмена у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения и сахарным диабетом 2 типа. Материалы III Национального конгресса Неотложные состояния в неврологии. Москва / М. М. Танащян, К. В. Антонова, М. Ю. Максимова, А. А. Никонов, Т. И. Романцова // Сборник тезисов III Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии». – М., 2015. – С. 62–61.
404. Танащян, М. М. Когнитивные нарушения у больных с хронической цереброваскулярной патологией на фоне метаболического синдрома / А. В. Чацкая, О. С. Корепина, В. В. Гнездицкий, М. М. Танащян, К. В. Антонова, А. А. Шабалина, Р. Н. Коновалов // Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 155-летию кафедры нервных и душевных болезней Военной медицинской академии им С. М. Кирова Актуальные проблемы современной неврологии и психиатрии (20-21 ноября 2015 г.). – Санкт-Петербург, 2015. – С. 191–192.
405. Antonova, K. Glycated haemoglobin level as a predictor of acute stroke outcome cerebrovascular disease / K. Antonova, M. Tanashyan, T. Romantsova, M. Maksimova, A. Nikonov, R. Medvedev // *Cerebrovascular Disease. European*

- Stroke Conference 25th Conference, Venice, April 2016: Abstract e-Book. – 2016. –V. 41. – P. 296–296.
406. Танашян, М. М. Хроническая гипергликемия и изменения гемостаза при ишемическом инсульте у больных сахарным диабетом 2 типа / М. М. Танашян, К. В. Антонова, Т. И. Романцова, М. Ю. Максимова, А. А. Шабалина, А. А. Никонов // III Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием "Инновационные технологии в эндокринологии". – М., 2017. – С. 177–178.
407. Антонова, К. В. Атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы у больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями на фоне сахарного диабета 2 типа и ожирения / К. В. Антонова, М. М. Танашян, Т. И. Романцова, Р. Б. Медведев, А. А. Шабалина, О. В. Лагода. // III Всероссийский эндокринологический конгресс с международным участием "Инновационные технологии в эндокринологии". – М., 2017. – С. 162–163.
408. Лагода, О. В. Состояние сердечно-сосудистой системы и вещества мозга у больных с цереброваскулярной патологией и метаболическим синдромом / О. В. Лагода, К. В. Антонова, А. В. Наминов, О. Г. Червякова, М. М. Танашян. // Материалы III Национального конгресса Кардионеврология. – Т. 1– М., 2018. – С. 100–100.
409. Tanashyan, M. Hemostasis in patients with cerebrovascular diseases and type 2 diabetes mellitus / M. Tanashyan, K. Antonova, A. Shabalina, O. Lagoda, T. Romantsova// The Book Of Abstracts The Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018 jointly with the 9th Russian Conference on Clinical Hemostasiology and Hemorheology. – 2018. – P. 275–276.
410. Medvedev, R. Brain substance after angiurgical operations on carotid arteries in patients with type 2 diabetes / R. Medvedev, S. Skrylev, K. Antonova, M. Tanashyan // Cerebrovascular Diseases. – V. 45, S1. – Switzerland, 2018. – P. 156–156.
411. Танашян, М. М. Цереброваскулярная патология на фоне метаболического синдрома: клинические наблюдения / М. М. Танашян, А. А. Раскуражев,

- О. В. Лагода, А. А. Шабалина, К. В. Антонова // *Нервные болезни*. – 2013. – № 4. – С. 56–60.
412. Антонова К. В. Психические расстройства в клинике эндокринных заболеваний / К. В. Антонова // *Рус. мед. журн.* – 2006. – Т.14, №26. – С. 1889–1894.
413. Танашян, М. М. Основные патогенетические механизмы развития сосудистой патологии мозга при атеросклерозе и метаболическом синдроме: поиск путей коррекции / М. М. Танашян, О. В. Лагода, К. В. Антонова, А. А. Раскуражев // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2016. – Т. 10, № 2. – С. 5–10.
414. Танашян, М. М. Хронические цереброваскулярные заболевания и метаболический синдром: подходы к патогенетической терапии когнитивных нарушений / М. М. Танашян, О. В. Лагода, К. В. Антонова, Р. Н. Коновалов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2016. – Т. 116, № 9. – С. 106–110.
415. Домашенко, М. А. Персонификация подходов к реперфузионной терапии ишемического инсульта / М. А. Домашенко, М. Ю. Максимова, М. Э. Гафарова, М. М. Танашян, К. В. Антонова, М. А. Пирадов // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 7-13.
416. Tanashyan, M. M. Chronic cerebrovascular diseases on the background of metabolic syndrome: New approaches to treatment / M. M. Tanashyan, O. V. Lagoda, K. V. Antonova // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2014. – Vol. 44, №. 2. – P. 163–168.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1. Модифицированная шкала Рэнкина (MRS, Modified Renkin Scale)

0 – Нет симптомов.

1 – Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов болезни; пациент способен выполнять все обычные повседневные обязанности.

2 – Легкое нарушение жизнедеятельности; пациент не способен выполнять некоторые прежние обязанности, но справляется с собственными делами без посторонней помощи.

3 – Умеренное нарушение жизнедеятельности; потребность в некоторой помощи, но ходит самостоятельно.

4 – Выраженное нарушение жизнедеятельности; не способен ходить без посторонней помощи, справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи.

5 – Грубое нарушение жизнедеятельности; прикован к постели, недержание кала и мочи, потребность в постоянной помощи медицинского персонала.

6 – Смерть пациента.

## Приложение 2. Индекс Бартель

### Контроль дефекации

0 – недержание (или нуждается в применении клизмы, которую ставит ухаживающее лицо)

5 – случайные инциденты (не чаще 1 раза в неделю), либо требуется помощь при использовании клизмы, свеч

10 – полный контроль дефекации, при необходимости может использовать клизму или свечи, не нуждается в помощи

### Контроль мочеиспускания

0 – недержание, или используется катетер, управлять которым сам больной не может

5 – случайные инциденты (максимум 1 раз за 24 часа)

10 – полный контроль мочеиспускания (в том числе те случаи катетеризации мочевого пузыря, когда больной самостоятельно управляется с катетером)

Персональная гигиена (чистка зубов, манипуляции с зубными протезами, причёсывание, бритьё, умывание лица)

0 – нуждается в помощи при выполнении процедур личной гигиены

5 – независимость при умывании лица, причёсывании, чистке зубов, бритье (орудия для этого обеспечиваются)

Посещение туалета (перемещение в туалете, раздевание, очищение кожных покровов, одевание, выход из туалета)

0 – полностью зависим от помощи окружающих

5 – нуждается в некоторой помощи, однако часть действий, в том числе гигиенические процедуры, может выполнять самостоятельно

10 – не нуждается в помощи (при перемещении, снятии и одевании одежды, выполнении гигиенических процедур)

### Приём пищи

0 – полностью зависим от помощи окружающих (необходимо кормление с посторонней помощью)

5 – частично нуждается в помощи, например, при разрезании пищи, намазывании масла на хлеб и т.д., при этом принимает пищу самостоятельно

10 – не нуждается в помощи (способен есть любую нормальную пищу, не только мягкую; самостоятельно пользуется всеми необходимыми столовыми приборами; пища приготавливается и сервируется другими лицами, но не разрезается)

### Перемещение (с кровати на стул и обратно)

0 – перемещение невозможно, не способен сидеть (удерживать равновесие), для поднятия с постели требуется помощь двух человек

5 – при вставании с постели требуется значительная физическая помощь (одного сильного/обученного лица или двух обычных лиц)

10 – может самостоятельно сидеть в постели, при вставании с постели требуется незначительная помощь (физическая, одного лица) или требуется присмотр,

вербальная помощь

15 – не нуждается в помощи

Мобильность (перемещения в пределах дома/палаты и вне дома; могут использоваться вспомогательные средства)

0 – не способен к передвижению

5 – может передвигаться с помощью инвалидной коляски, в том числе огибать углы и пользоваться дверями

10 – может ходить с помощью одного лица (физическая поддержка либо присмотр и моральная поддержка)

15 – не нуждается в помощи (но может использовать вспомогательные средства, например, трость)

### Одевание

0 – полностью зависим от помощи окружающих

5 – частично нуждается в помощи (например, при застёгивании пуговиц, кнопок и т.п.), но более половины действий выполняет самостоятельно, некоторые виды одежды может одевать полностью самостоятельно, затрачивая на это разумное количество времени.

10 – не нуждается в помощи, в том числе при застёгивании пуговиц, кнопок, завязывании шнурков и т.п., может выбирать и надевать любую одежду

#### Подъём по лестнице

0 – не способен подниматься по лестнице, даже с поддержкой

5 – нуждается в присмотре или физической поддержке

10 – не нуждается в помощи (может использовать вспомогательные средства)

#### Приём ванны

0 – нуждается в помощи

5 – принимает ванну (входит и выходит из неё, моется) без посторонней помощи и присмотра, или моется под душем, не требуя присмотра и помощи

### Приложение 3. Шкала инсульта национальных институтов здоровья NIHSS

(NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE Brott T., Adams H.P., 1989)

Уровень сознания	Оценка
В сознании, четко отвечает на вопросы	0
Сонлив, но реагирует даже на минимальный стимул – команду, вопрос	1
Реакция только в виде двигательных или вегетативных рефлексов или полная арефлексия	2
Уровень сознания: ответы на вопросы.	
Пациента просят назвать месяц года и свой возраст	
Правильные ответы на оба вопроса или наличие языкового барьера	0
Правильный ответ на один вопрос	1
Неправильные ответы на оба вопроса или не может ответить	2
Уровень сознания: выполнение команд. Пациента просят закрыть глаза и сжать кулак	
Правильные ответы на оба вопроса или наличие языкового барьера	0
Правильный ответ на один вопрос	1
Неправильные ответы на оба вопроса или не может ответить	2
Движения глазных яблок	
Полный объем движений	0
Частичный паралич взора или изолированный паралич	1

Фиксированная девиация глазных яблок или полный паралич взора, непреодолимый с помощью приема «глаз куклы». 2

Поля зрения: исследуется в каждом поле с помощью движений пальцами, которые исследователь выполняет одновременно с обеих сторон.

Норма или давняя слепота 0

Асимметрия или частичная гемианопсия 1

Полная гемианопсия 2

Билатеральная гемианопсия или кома 3

Паралич лицевой мускулатуры

Нет или седация 0

Минимальный (только сглаженность носогубной складки) 1

Частичный (нижняя половина лица) 2

Полный (вовлечена вся половина лица) или кома 3

Движения в левой руке: пациент удерживает вытянутую руку под углом 90°

Пациент удерживает руку под углом 90° в течение 10 секунд, отек или ампутация 0

Пациент вначале удерживает руку в заданном положении, рука начинает опускаться до истечения 10 секунд 1

Пациент не удерживает руку в заданном положении в течение 10 секунд, но все же несколько удерживает ее против силы тяжести 2

Рука падает сразу, пациент не может преодолеть силу тяжести 3

Нет движений 4

Движения в правой руке: пациент удерживает вытянутую руку под углом  $90^\circ$

Пациент удерживает руку под углом  $90^\circ$  в течение 10 секунд, отек или ампутация 0

Пациент вначале удерживает руку в заданном положении, рука начинает опускаться до истечения 10 секунд 1

Пациент не удерживает руку в заданном положении в течение 10 секунд, но все же несколько удерживает ее против силы тяжести 2

Рука падает сразу, пациент не может преодолеть силу тяжести 3

Нет движений 4

Движения в левой ноге: пациент поднимает ногу на  $30^\circ$  в течение 5 секунд

Пациент удерживает ногу в заданном положении в течение 5 секунд, отек или ампутация 0

Нога опускается до промежуточного положения к концу 5 секунды 1

Нога падает в течение 5 секунд, но пациент все же несколько удерживает ее против силы тяжести 2

Нога падает сразу, пациент не может преодолеть силу тяжести 3

Нет движений 4

Движения в правой ноге: пациент поднимает ногу на  $30^\circ$  в течение 5 секунд

Пациент удерживает ногу в заданном положении в течение 5 секунд, отек или ампутация 0

Нога опускается до промежуточного положения к концу 5 секунды 1

Нога падает в течение 5 секунд, но пациент все же 2

несколько удерживает ее против силы тяжести

Нога падает сразу, пациент не может преодолеть силу тяжести 3

Нет движений 4

ИТОГ:

Речь: оценивается при назывании стандартных картинок оценка

Нормальная 0

Легкие или средней степени тяжести ошибки в назывании, подборе слов или парафазии 1

Тяжелая: полная афазия Брока (моторная) или Вернике (сенсорная) 2

Мутизм, или тотальная афазия, или кома 3

Дизартрия

Нет 0

Легкая или средней степени невнятность речи, пациента можно понять 1

Выраженная дизартрия (речь невнятная, неразборчивая) 2

Атаксия в конечностях: пальценосовая и пяточно-коленная пробы

Нет (нет движений в конечностях), невозможно оценить 0

Атаксия имеется в одной конечности 1

Атаксия в двух конечностях 2

Чувствительность: исследуется с помощью булавки. Если уровень сознания снижен, оценивается только при наличии гримасы или асимметричного отдергивания

Нормальная, седация или ампутация 0

Легкая и умеренная. Пациент чувствует укол менее остро, но осознает прикосновение	1
Значительная или полная утрата чувствительности, не осознает прикосновения	2
Синдром «отрицания» (игнорирование)	
Нет или седация	0
Зрительное, тактильное или слуховое игнорирование половины пространства	1
Глубокое игнорирование половины пространства по двум и более модальностям	2

ИТОГ:

**Приложение 4. Скандинавская шкала инсульта**  
(Scandinavian Stroke Study Group, 1985)

Функция	Оценка
<i>Сознание</i>	
В ясном сознании	6
Сонлив, но может быть разбужен до ясного сознания	4
Реагирует на речевые команды, но не вполне в сознании	2
Кома или сопор (реакция только на боль)	0
<i>Движение глазных яблок</i>	
Отсутствие паралича взора	4
Паралич взора	2
Сопряженное отклонение глаз	0
<i>Рука, сила движений (оценивается только на пораженной стороне)</i>	
Поднимание с нормальной силой	6
Поднимание со сниженной силой	5
Поднимание руки со сгибанием в локте	4
Движения рукой возможны только в плоскости опоры (без преодоления силы тяжести)	2
Паралич	0
<i>Кисть, сила движений (оценивается только на пораженной стороне)</i>	
Нормальная сила	6
Сниженная сила движений сохранена в полном объеме	4

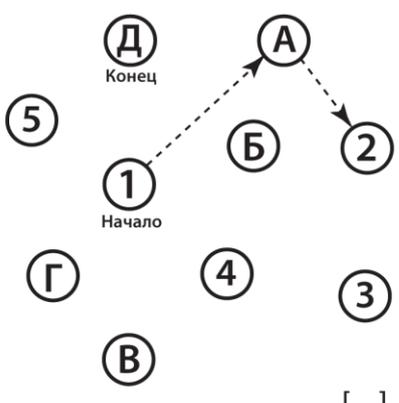
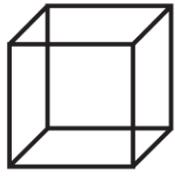
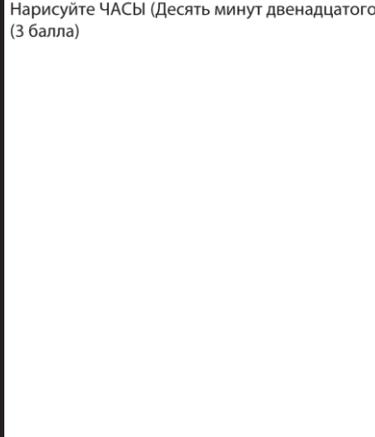
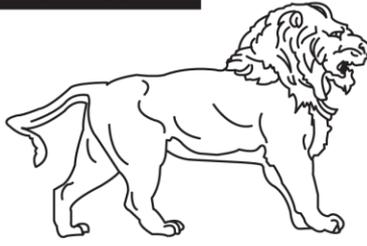
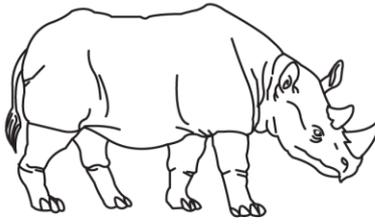
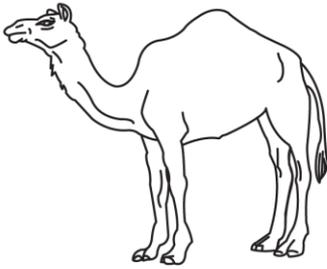
Некоторые движения кистью сохранены, но пальцы не могут быть приведены к ладони	2
Паралич	0
<i>Нога, сила движений (оценивается только на пораженной стороне)</i>	
Нормальная сила	6
Поднимание выпрямленной ноги со сниженной силой	5
Поднимание ноги со сгибанием в колене	4
Движения ногой возможны только в плоскости опоры (без преодоления силы тяжести)	2
Паралич	0
<i>Ориентация</i>	
Правильная во времени, месте, собственной личности	6
Два из вышеперечисленных признаков	4
Один из вышеперечисленных признаков	2
Полная дезориентация	0
<i>Речь</i>	
Отсутствие афазии	10
Ограниченность словарного запаса или бессвязная речь	6
Более чем «да /нет», но менее предложения	3
Только да-нет или меньше	0
<i>Паралич лица</i>	
Отсутствует или сомнительный	2

Имеется	0
<i>Походка</i>	
Может пройти 5 м без помощи или опоры (трости)	12
Может идти с опорой (тростью)	9
Может идти с посторонней помощью	6
Сидит без поддержки	3
Прикован к постели или креслу	0
ИТОГ:	

Приложение 5. Монреальская шкала оценки когнитивных функций

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

ИМЯ: \_\_\_\_\_  
 Образование: \_\_\_\_\_ Дата рождения: \_\_\_\_\_  
 Пол: \_\_\_\_\_ ДАТА: \_\_\_\_\_

<b>Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки</b>		Скопируйте куб		Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)			БАЛЛЫ			
							[ ] /5			
<b>НАЗЫВАНИЕ</b>								[ ] [ ] [ ] /3		
<b>ПАМЯТЬ</b>		Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	нет баллов	
		Попытка 1								
		Попытка 2								
<b>ВНИМАНИЕ</b>		Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке.		[ ] 2 1 8 5 4				___/2		
		Испытуемый должен повторить их в обратном порядке.		[ ] 7 4 2						
		Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок.		[ ] ФБАВМНАА ЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ				___/1		
		Серийное вычитание по 7 из 100.		[ ] 93	[ ] 86	[ ] 79	[ ] 72	[ ] 65	___/3	
		4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.								
<b>РЕЧЬ</b>		Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь.		[ ]				___/2		
		Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате.		[ ]						
		Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л		[ ] _____ (N ≥ 11 слов)				___/1		
<b>АБСТРАКЦИЯ</b>		Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты		[ ] поезд - велосипед		[ ] часы - линейка		___/2		
<b>ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ</b>		Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ		ЛИЦО [ ]	БАРХАТ [ ]	ЦЕРКОВЬ [ ]	ФИАЛКА [ ]	КРАСНЫЙ [ ]	___/5	
<b>ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ</b>		Подсказка категории								
		Множественный выбор								
<b>ОРИЕНТАЦИЯ</b>		[ ] Дата		[ ] Месяц		[ ] Год		[ ] День недели [ ] Место [ ] Город		___/6

### Приложение 6. Батарея тестов лобной дисфункции

Функции	Баллы	Комментарии
1. Концептуализация	0-3	<p>Пациента спрашивают: «Что общего между яблоком и грушей?» Правильным считают ответ, который содержит категориальное обобщение («Это фрукты»). Если больной затрудняется или дает иной ответ, ему говорят правильный ответ.</p> <p>Потом спрашивают: «Что общего между пальто и курткой?», «Что общего между столом и стулом?»</p> <p>Каждое категориальное обобщение оценивается в 1 балл.</p>
2. Беглость речи	0-3	<p>Пациента просят закрыть глаза и в течение минуты называть слова на букву С. При этом имена собственные не засчитываются.</p> <p>Результат: более 9 слов за минуту – 3 балла, от 7 до 9 – 2 балла, от 4 до 6 – 1 балл, менее 4 – 0 баллов.</p>
3. Динамический праксис	0-3	<p>Больному предлагается повторить за врачом одной рукой серию из трех движений:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>кулак (ставится горизонтально, параллельно поверхности стола)</li> <li>ребро (кисть ставится вертикально на медиальный край)</li> <li>ладонь (кисть ставится горизонтально, ладонью вниз).</li> </ul> <p>При первом предъявлении серии больной только следит за врачом, при втором предъявлении – повторяет движения врача, наконец, последующие две серии делает самостоятельно. При самостоятельном выполнении подсказки больному недопустимы.</p> <p>Результат: правильное выполнение трех серий — 3 балла, двух серий – 2 балла, одной серии (совместно с врачом) – 1 балл</p>

4. Простая реакция выбора	0-3	<p>Пациенту дается инструкция: «Сейчас я проверю Ваше внимание. Мы будем выстукивать ритм. Если я ударю один раз, Вы должны ударить два раза подряд. Если я ударю два раза подряд, Вы должны ударить только один раз». Выстукивается следующий ритм: 1–1–2–1–2–2–2–1–1–2.</p> <p>Оценка результата: правильное – 3 балла, не более 2 ошибок – 2 балла, много ошибок – 1 балл, полное копирование ритма врача – 0 баллов.</p>
5. Усложненная реакция выбора	0-3	<p>Дается инструкция: «Теперь если я ударю один раз, то Вы ничего не должны делать. Если я ударю два раза подряд, Вы должны ударить только один раз».</p> <p>Выстукивается ритм: 1–1–2–1–2–2–2–1–1–2. Оценка результата аналогично п. 4.</p>
6. Исследование хватательных рефлексов	0-3	<p>Больной сидит, его просят положить руки на колени ладонями вверх и проверяют хватательный рефлекс. Отсутствие хватательного рефлекса оценивается в 3 балла. Если больной спрашивает, должен ли он схватить, ставится оценка 2. Если больной хватает, ему дается инструкция не делать этого, и хватательный рефлекс проверяется повторно. Если при повторном исследовании рефлекс отсутствует, ставится 1, в противном случае – 0 баллов.</p>

Результаты могут варьировать от 0 до 18 баллов. При этом 18 баллов соответствуют наиболее высоким когнитивным способностям.

### Приложение 7. Тест рисования часов

Для проведения теста понадобится чистый лист нелинованной бумаги и карандаш. Пациенту говорят: "Пожалуйста, нарисуйте круглые часы с цифрами на циферблате. Стрелки показывают время, без пятнадцати два".

Пациент самостоятельно, без подсказок, по памяти должен нарисовать циферблат в виде круга, правильно расположить все цифры и стрелки, указывающие время. Обычно этот тест не вызывает затруднений. Но при наличии когнитивных нарушений, проблем с памятью, больной допускает неточности и ошибки.

Результат теста оценивается по 10 - балльной шкале:

10 баллов - норма, нарисован круг, цифры в правильных местах, стрелки показывают заданное время;

9 баллов - незначительные неточности расположения стрелок;

8 баллов - ошибки в расположении стрелок более заметны (одна из стрелок отклоняется больше, чем на час);

7 баллов - обе стрелки показывают неправильное время;

6 баллов - стрелки не показывают время (время обведено кружком);

5 баллов - неправильное расположение чисел на циферблате (цифры следуют в обратном порядке, то есть против часовой стрелки, либо расстояние между ними неодинаковое);

4 балла - утрачена целостность часов, часть чисел отсутствует или расположена вне круга;

3 балла - циферблат и числа более не связаны друг с другом;

2 балла - пациент предпринимает попытки выполнить задание, но безуспешно;

1 балл - пациент не делает попытки выполнить инструкцию врача.

**Приложение 8. Тест соединения цифр и букв**

Положите перед пациентом тестовый листок и скажите: «Теперь более сложное задание. На этом листке, как Вы видите, расположены не только цифры, но и буквы. Вы должны по порядку соединять цифру с буквой, потом букву с цифрой и так далее. Цифру 1 Вы соединяете с буквой А, потом ведете линию к цифре 2, потом к букве Б и так далее, по порядку, до цифры 13, где написано ”конец“. Постарайтесь делать это как можно быстрее, но не пропускайте ни букв, ни цифр». Включается секундомер и начинается задание. На цифре 13 секундомер выключается и фиксируется время.

## Приложение 9. Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии

(HADS) (по Zigmond, A.S. The Hospital Anxiety and Depression Scal /A.S. Zigmond, R.P. Snaith //Acta Psychiatr Scand. – 1983. – V. 67. – P. 361–370.)

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Выберите тот из ответов, который соответствует Вашему состоянию, а затем просуммируйте баллы в каждой части.

Часть I (оценка уровня тревоги)

1. Я испытываю напряжение, мне не по себе

3 – все время

2 – часто

1 – время от времени, иногда

0 – совсем не испытываю

2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться

3 – определенно, это так, и страх очень велик

2 – да, это так, но страх не очень велик

1 – иногда, но это меня не беспокоит

0 – совсем не испытываю

3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове

3 – постоянно

2 – большую часть времени

1 – время от времени и не так часто

0 – только иногда

4. Я легко могу присесть и расслабиться

0 – определенно, это так

1 – наверно, это так

2 – лишь изредка, это так

3 – совсем не могу

5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь

0 – совсем не испытываю

1 – иногда

2 – часто

3 – очень часто

6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться

3 – определенно, это так

2 – наверно, это так

1 – лишь в некоторой степени это так

0 – совсем не испытываю

7. У меня бывает внезапное чувство паники

3 – очень часто

2 – довольно часто

1 – не так уж часто

0 – совсем не бывает

Количество баллов здесь \_\_\_\_\_

Часть II (оценка уровня депрессии)

1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство

0 – определенно, это так

1 – наверное, это так

2 – лишь в очень малой степени это так

3 – это совсем не так

2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное

0 – определенно, это так

1 – наверное, это так

2 – лишь в очень малой степени это так

3 – совсем не способен

3. Я испытываю бодрость

3 – совсем не испытываю

2 – очень редко

1 – иногда

0 – практически все время

4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно

3 – практически все время

2 – часто

1 – иногда

0 – совсем нет

5. Я не слежу за своей внешностью

3 – определенно, это так

2 – я не уделяю этому столько времени, сколько нужно

1 – может быть, я стал меньше уделять этому времени

0 – я слежу за собой так же, как и раньше

6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения

0 – точно так же, как и обычно

1 – да, но не в той степени, как раньше

2 – значительно меньше, чем обычно

3 – совсем так не считаю

7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы

0 – часто

1 – иногда

2 – редко

3 – очень редко

Количество баллов здесь \_\_\_\_\_

Оценка результатов

0-7 баллов → «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии)

8-10 баллов → «субклинически выраженная тревога / депрессия»

11 баллов и выше → «клинически выраженная тревога / депрессия»

## БЛАГОДАРНОСТЬ

Автор выражает особую благодарность и признательность:

научным консультантам член-корреспонденту РАН М.М. Танащян

и доктору медицинских наук, профессору Т.И. Романцовой,

а также сотрудникам ФГБНУ НЦН.